

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Antipsicóticos potenciales : síntesis de nuevos derivados del  
benzo (4, 5) ciclohepta (1, 2-b) tiofeno**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Enrique María Arribas Mocoroa**

DIRECTOR:

**Salvador Vega Noverola**

**Madrid, 2015**

Enrique María Arribas Mocoroa



x-53-041024-2

TP  
1982  
030

ANTIPSICOTICOS POTENCIALES. SINTESIS DE NUFVOS DERIVADOS  
DEL BENZO (4, 5) CICLOHEPTA (1, 2-b) TIOFENO

Departamento de Química-Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense de Madrid  
1982



BIBLIOTECA

---

© Enrique María Arribas Mocoroa  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-36668-1981

ANTIPSICOTICOS POTENCIALES

SINTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DEL

BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO



El trabajo que se describe en esta Memoria, ha sido realizado en el Instituto de Química Médica del C.S.I.C., bajo la dirección del Dr. D. Salvador Vega Noverola, a quien expreso mi sincero agradecimiento.

Asimismo, agradezco al Dr. J. Elguero sus consejos y orientaciones en el estudio de los espectros de RMN ( $^{13}\text{C}$ ) y al Prof. Dr. J.L. Soto el haberse dignado a aceptar la Ponencia de esta Tesis.

Hago extensivo mi agradecimiento a los Profesores R. Madroñero y C. Corral por su amable acogida en el Instituto, a los Doctores E. Gutierrez Puebla y A. Monje por la ayuda prestada, y a todos aquellos que de alguna manera han colaborado en la realización del presente trabajo.



# I N D I C E

## Pág.

INTRODUCCION .....	1
--------------------	---

### PARTE PRIMERA

DESARROLLO DE LOS FARMACOS ANTIPSICOTICOS .....	6
---	---

### PARTE SEGUNDA

PROYECTO DE SINTESIS DE (4a, 12b-cis) y (4a, 12b-trans) -TIENO [3,4,5-fg], BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b] QUINO- LIZINAS.....	16
---	----

### PARTE TERCERA

SINTESIS DE N-(9,10-DIHI-DRO-4H- BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b]TIOFEN-4-ILMETIL)- 8-HIDROXIVALERAMIDA.....	20
I. PREPARACION DE 9,10-DIHI-DRO-4H-4-OXO-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.....	21
II. SINTESIS DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.....	23
1. Por reducción del 4-ciano-9,10-dihidro-4H benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	23
2. Por reacción de Curtius del ácido 9,10-dihi- dro-4H-benzo- [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen 4-il acético.....	29



	<u>Pág.</u>
III. ACILACION DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHIDRO-4H-	
-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.....	34
1. Comportamiento general.....	34
2. Síntesis de N-(9,10-dihidro-4H-benzo- [4,5]	
ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil)- $\delta$ -	
hidroxivaleramida.....	37
 <u>PARTE CUARTA</u>	
SINTESIS DE N-(4-METIL-9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLO-	
HEPTA [1,2-b] TIOFEN) PIPERIDINA.....	39
 <u>PARTE QUINTA</u>	
SINTESIS DE 1,6,7,11b-TETRAHIDRO-BENZO [1,2] CICLOHEPTA	
[1,2,3-hi] TIENO [3,4-c] PIRIDINA.....	43
I. ESTUDIOS PRELIMINARES Y RESULTADOS ALCANZADOS...	44
II. TRABAJOS EN CURSO Y PLAN DE ACTUACION FUTURA....	49
 <u>PARTE SEXTA</u>	
SINTESIS DE ( $\pm$ )-(4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-	
OCTAHIDRO-1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA	
[4,3-b] QUINOLIZINA.....	60
I. A PARTIR DE LA N-(9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5]	
CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN-4-ILMETIL)- $\delta$ -HIDROXI	
VALERAMIDA.....	62

II. A PARTIR DE LA N-(4-METIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN) PIPERIDINA.....	65
III. ESTUDIO ESTRUCTURAL.....	67

PARTE SEPTIMA

ESTUDIO POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CARBONO-13 DE LA (±)-(4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-OCTAHIDRO-1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b] QUINOLIZINA Y SUS PRECURSORES.....	73
--	----

PARTE OCTAVA

DESCRIPCION DEL TRABAJO EXPERIMENTAL.....	84
I. PREPARACION DE 9,10-DIHI-DRO-4H-4-OXO-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.....	87
1. Cloruro de tenilo .....	87
2. 2-Tenil-dietilfosfonato .....	87
3. Acido 2-[2-(2-tienil)-vinil] -benzoico.....	88
4. Acido 2-[2-(2-tienil)-etil] -benzoico.....	89
5. 9,10-Dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclo-hepta [1,2-b] tiofeno.....	90
II. 4-AMINOMETIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLO-HEPTA [1,2-b] TIOFENO.....	92

	<u>Pág.</u>
1. 4-Hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	92
2. 4-Bromo-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	93
3. 4-Ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	94
4. 4-Aminometil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	97
III. ACILDERIVADOS DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHIDRO- -4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO Y PRODUCTOS DE CICLACION.....	100
1. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil)- $\delta$ -hidroxivale- ramida.....	100
2. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-ilmetil) benzamida.....	103
3. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil) acetamida.....	105
4. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil) ftalimida.....	106
5. 4-(N-carbetaxiaminometil)-9,10-dihidro-4H- benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno.....	107
6. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil) formamida.....	108
7. 1,6,7,11b-Tetrahidro-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina.....	111
8. 1,6,7,11b-Tetrahidro-3-fenil-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina.	112

IV. DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTA TIENO [3,4-c] PIRIDINA Y DE TIENO-CICLOHEPTA [1,2,3-de] ISOQUINOLINA. ....	114
1. (Z) y (E)-9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetato de etilo. ....	114
2. Acido (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acético. ....	117
3. Acido (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acético. ....	118
4. (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetil- azida. ....	119
5. (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetil- azida. ....	120
6. 6,7-Dihidro-2H-3-oxo-benzo [1,2] ciclo- hepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina. ....	121
7. 7,8-Dihidro-2H-3-oxo-tieno [6,7] ciclo- hepta [1,2,3-de] isoquinolina. ....	122
V. ACIDO 9,10-DIHIIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN-4-IL ACETICO Y DERIVADOS. ....	123

	<u>Pág.</u>
1. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il malonato de dietilo.....	123
2. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-il malónico.....	124
3. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-il acético.....	125
4. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acetil azida.....	128
5. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil isocianato.....	129
VI. N-(4-METIL-9,10-DIHIIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLO- HEPTA [1,2-b] TIOFEN) PIPERIDINA.....	
	131
1. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-carboxílico.....	131
2. Cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo- hepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo.....	132
3. N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina.....	133
4. N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina.....	138
VII. (±)-(4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13- OCTAHIDRO-1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b] QUINOLIZINA.....	
	144

1. Cloruro de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro- tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio. ....	144
2. Perclorato de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro- tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio. ....	145
3. ( $\pm$ )-(4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13- octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina.....	146
CONCLUSIONES .....	149
BIBLIOGRAFIA .....	157



## INTRODUCCION



El descubrimiento, en los primeros años de la década de los cincuenta, de la actividad antipsicótica de algunos compuestos estructuralmente distantes ha provocado un espectacular avance en el tratamiento de varios desórdenes psiquiátricos, tales como la esquizofrenia. La introducción en Terapéutica de estos compuestos ha obligado a modificar muchos de los principios que servían de base para la práctica de la Psiquiatría y ha sido la causa de un sorprendente descenso en el número de enfermos mentales hospitalizados. La razón fundamental ha de buscarse en que son capaces de combatir las alucinaciones y trastornos delirantes asociados a la esquizofrenia sin provocar la pérdida de conciencia y sin causar otros efectos neurológicos incapacitantes.

Sin embargo, a pesar del gran número de agentes antipsicóticos obtenidos, son muy pocos los que ofrecen una actividad neuroléptica "limpia". Muchos de ellos manifiestan otras acciones, tales como la antihistamínica, la de estímulo de la secreción gástrica de formación de úlceras, la anestésica local o la anticolinérgica. Otros presentan acciones secundarias más graves de tipo extrapiramidal. Ello explica que la investigación, dentro de este sector, continúe. A ello contribuye también el desconocimiento parcial de su modo de acción, pese al gran número de teorías apuntadas.

En el Instituto de Química Médica se viene realizando desde hace algún tiempo un programa de investigación basado en la aplicación de la sustitución bioisósterica benceno-tiofeno como --

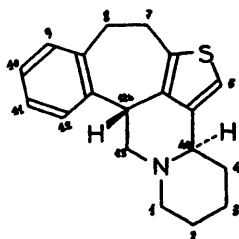
criterio de modificación molecular a estructuras de reconocida acción terapéutica.

El empleo de este principio de selección ha permitido - obtener nuevos compuestos con actividades generalmente equiparables y a veces superiores a las encontradas en los correspondientes isómeros bencénicos. Entre estos nuevos compuestos - sobresalen algunos derivados de tieno [2,3-b] piridina, tieno [2,3-d] pirimidina, tieno [2,3-e] diazepina, 2-tienil-etanolamina o butirotienonas y sustituidas, que han demostrado ser activos como antiinflamatorios, antihistamínicos, tranquilizantes,  $\beta$ -bloqueantes, neurolépticos o anestésicos locales.

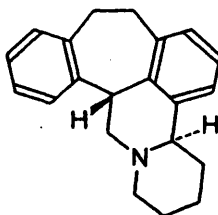
Sobre la base de la experiencia acumulada en estos trabajos y teniendo en cuenta las limitaciones de los agentes neurolépticos hasta ahora desarrollados, se ha promovido la síntesis y estudio de nuevos compuestos tricíclicos que ofrecen, como denominador común, la sustitución, por anillos de tiofeno, de uno o de los dos anillos bencénicos del sistema de benzo [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolina, cuyo representante más característico es el Butaclamol.

La mencionada equivalencia bioisómera existente entre los sistemas benceno y tiofeno hacen posibles actividades antidopaminérgica y neuroléptica en estos nuevos compuestos. Por otra parte, las diferencias en metabolismo, distribución y de solubilidad que existen entre ambos tipos de isómeros pueden permitir eliminar algunas de las limitaciones antes mencionadas.

En esta Memoria se describe la síntesis y establecimiento de la estructura del primer representante de estos nuevos compuestos, la  $(\pm)$ -(4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina,



QM-7.184



Taclamina

(QM-7.184) que es un isómero tiofénico de la Taclamina, agente psicotrópico de la serie bencénica.

En la Memoria se describen también otros derivados tetracíclicos del benzo.[4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno, cuya preparación fué necesaria tanto para investigar nuevas vías de síntesis, como para estudiar la estructura del nuevo sistema de quinolizina formado.

Las actividades antidopaminérgica y neuroléptica previsibles para las estructuras propuestas, justifican que se haya dedicado la parte primera de la Memoria a exponer de forma somera, el desarrollo de los fármacos antipsicóticos.

En la parte segunda se expone el plan de trabajo y el es-

quema general de síntesis de dichas estructuras. Las partes - tres a siete se dedican a analizar y discutir los métodos de síntesis empleados, los resultados obtenidos y las características de los productos preparados. Finalmente, la parte ocho contiene la descripción detallada de los experimentos realizados, cerrándose la Memoria con las Conclusiones y la Bibliografía consultada.

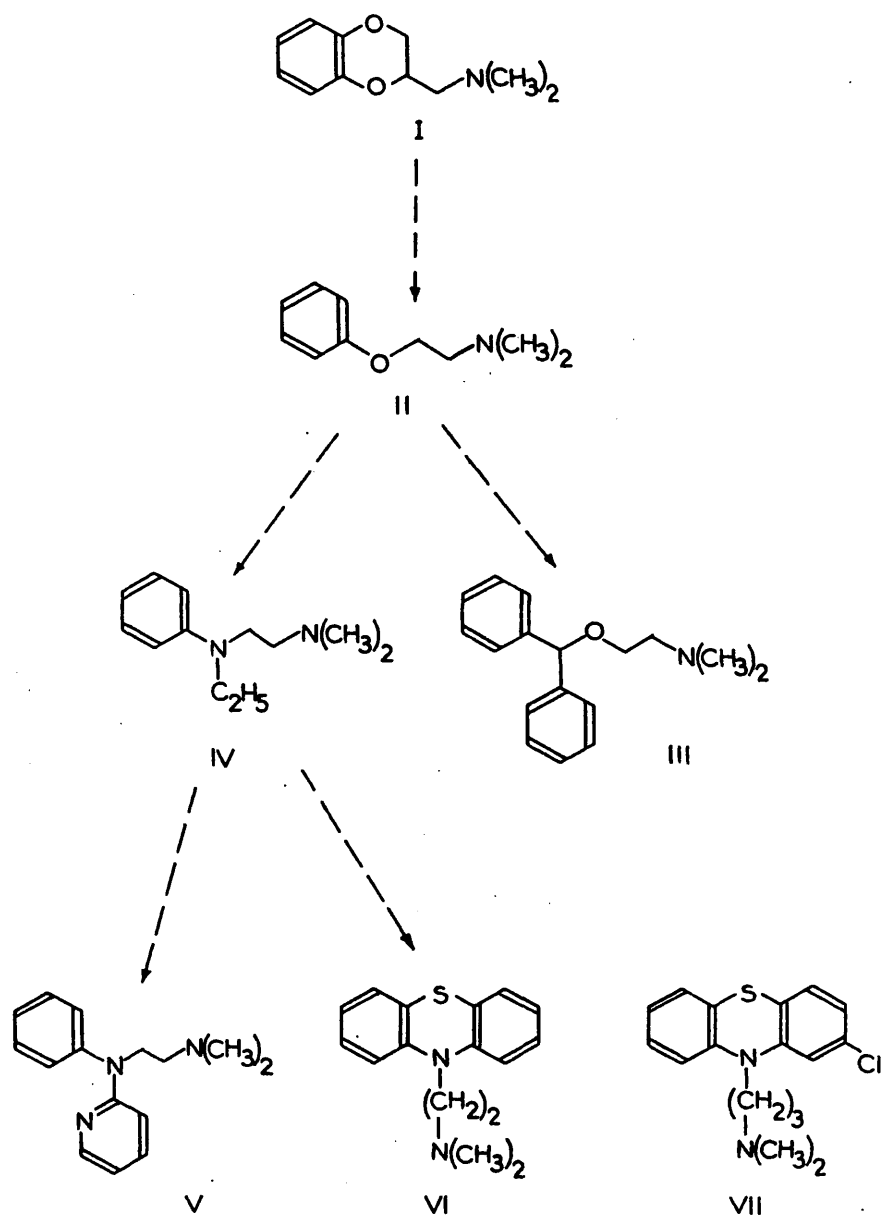
PARTE PRIMERA

DESARROLLO DE LOS FARMACOS ANTIPSICOTICOS

El desarrollo de los fármacos antipsicóticos es parecido al de otros muchos fármacos en otros sectores de la Terapéutica: una combinación de suerte con una observación clínica inteligente, seguida de variación estructural sistemática de los prototipos inicialmente descubiertos.

Por razones de espacio, hemos de prescindir de la consideración detallada de todos ellos y centrarnos en las circunstancias que condujeron al descubrimiento de uno de tales protitipos (Clorpromazina, VII), pues, aunque importante por sí mismo, su variación estructural posterior ha conducido a nuevas series de gran interés y, entre ellas, a la de derivados de benzo [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolina, que ha servido de inspiración para el trabajo que se describe en la presente Memoria.

ESQUEMA 1



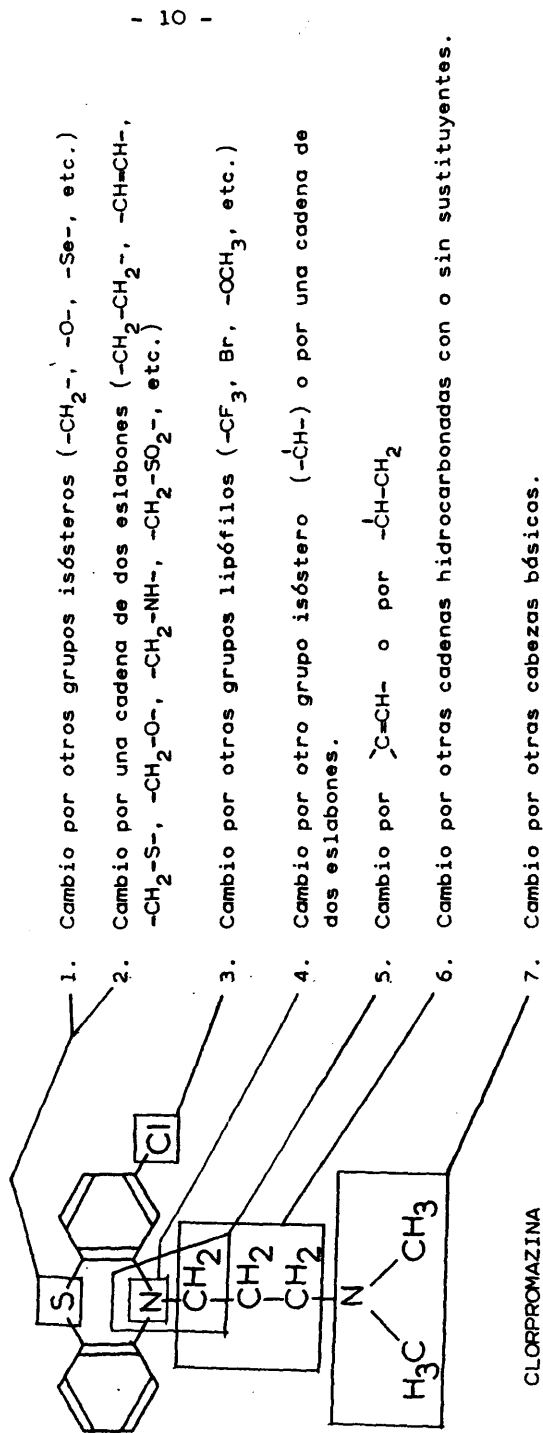
El Esquema 1 (1) resume la forma en que tuvo lugar el - descubrimiento de la Clorpromazina (VII), resultado accidental de una serie de variaciones estructurales dirigidas a mejorar la actividad antihistamínica de ciertos derivados de benzodioxano (I). La apertura del anillo condujo a derivados de etilenamina (II) que, posteriormente, se modificaron en dos direcciones: hacia éteres benzhidrúlicos del tipo de la Difenilhidramina (III) y hacia derivados de etilendiamina. Variaciones posteriores - condujeron a piribenzaminas, tales como la Tripelenamina (V) o a derivados de fenotiazina, tales como la Dietazina (VI) o la - Prometazina. Muchos de los compuestos de estas nuevas series - resultaron ser interesantes agentes antihistamínicos. La Prametazina posee una fuerte actividad antihistamínica; afortunadamente, durante su ensayo clínico, se observó que poseía una acción sedante secundaria muy acusada. El desarrollo de la Clorpromazina (VII) es el resultado de nuevas variaciones realizado por el grupo de Rhone-Poulenc dirigidas a mejorar la acción sedante de la Prometazina.

En el curso de estos estudios, Charpentier (2) sintetizó la Clorpromazina y Courvoisier y col. (3), descubrieron sus interesantes propiedades farmacológicas, incluida la depresión del Sistema Nervioso Central.

Dos años después, Delay y col. (4) confirman la significación práctica de estos resultados y demuestran la eficacia del producto en diversos trastornos psiquiátricos. La Clorpromazina



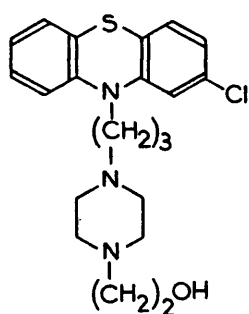
Esquema 2. Variaciones estructurales sobre la molécula de Clorpromazina que, efectuadas independientemente o conjuntamente han conducido a nuevas series de compuestos con actividad neuroléptica.



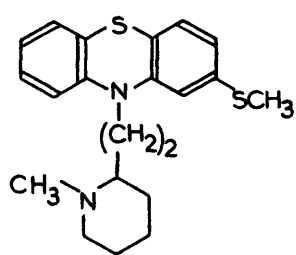
en marcado contraste con la Prometazina, tiene una actividad antihistamínica muy baja y una pronunciada acción sedante y antipsicótica.

En otras palabras, modificaciones moleculares relativamente pequeñas de un antihistamínico sedante condujeron a un antipsicótico que inició una revolución en la terapia de enfermedades mentales.

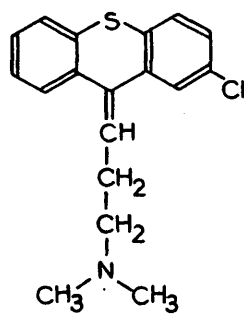
Este descubrimiento y otros similares en compuestos de la Ranwolfia serpentina (Reserpina) o en productos de estructura muy diferente (butirofenonas) provocó un intenso estudio de nuevas variaciones estructurales dentro de cada grupo. Las que se inspiraron en la estructura de la Clorpromazina se resumen en el Esquema 2. Gran número de los compuestos resultantes de uno o varios de estos cambios estructurales bloquea la respuesta de evitación condicionada en la rata, ensayo que, con pocas excepciones, se correlaciona bien con la actividad antipsicótica en humanos. Muchos de los compuestos resultantes de estas variaciones han resultado útiles en clínica. Diversas son las revisiones bibliográficas que existen sobre ellos (5). Solo se darán aquí algunos ejemplos más representativos.



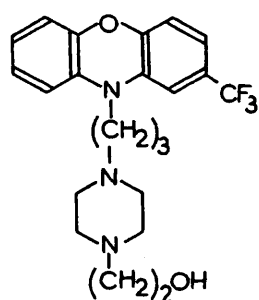
(Modificación 7)



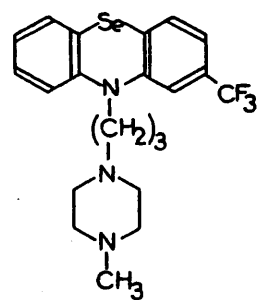
(Mod. 3 y 7)



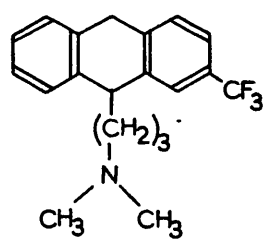
(Mod. 5)



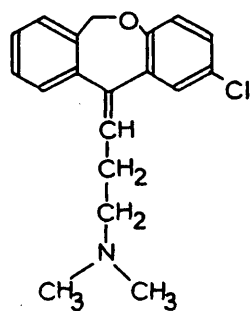
(Mod. 1, 3 y 7)



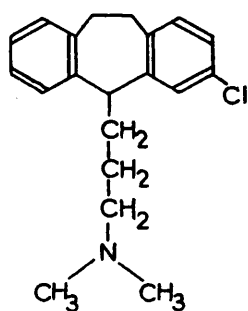
(Mod. 1, 3 y 7)



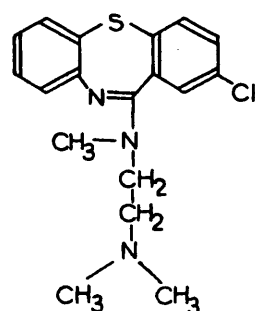
(Mod. 1 y 7)



(Mod. 2 y 5)

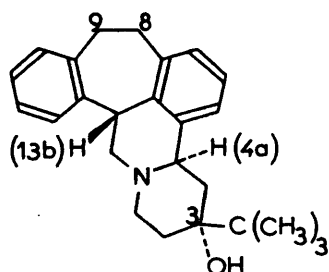


(Mod. 2 y 5)



(Mod. 4 y 6)

Una variación más amplia de la estructura de la Clorpromazina merece comentario especial por la conexión que guarda con la investigación que inicialmente se propuso y cuya realización ahora se expone. Es la que ha conducido a diversos benzo [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolin-3-oles-3-sustituídos, uno de los cuales es el Butaclamol (VIII).



VIII

En esta nueva serie de agentes neurolépticos sintetizados y estudiados por un grupo de Ayerst (6), existen tres centros de asimetría y, como ocurre en otras series, la actividad depende en gran manera de la disposición estereoquímica. Así, solo los isómeros con una disposición



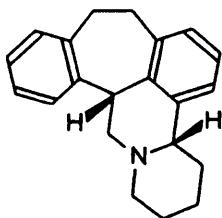
muestran actividad neuroléptica de interés. Por otra parte, la presencia de un grupo alquilo no ramificado en posición 3 proporciona compuestos con actividades comparables a las de la Clorpromazina; sin embargo, un grupo alquilo ramificado en esta po-

sición, como el que existe en el Butaclamol (VIII) eleva considerablemente la actividad neuroléptica. Por esta razón, el Butaclamol (AY-23.028) ha sido el compuesto que ha recibido mayor atención dentro de esta serie.

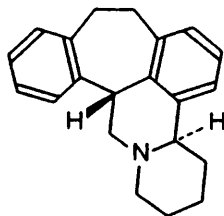
La resolución del Butaclamol racémico permitió establecer que la actividad observada se debe al (+)-enantiómero, con una estereoquímica absoluta 3S-4aS-13bS (7), así como demostrar que es un potente antagonista del receptor de dopamina, tanto in vitro como in vivo (8 - 10).

Es interesante también hacer notar que el (+)-Butaclamol existe en dos conformaciones y que, en una de ellas, la distancia entre el átomo de nitrógeno y el resto feniletílico guarda relación con las que existen en la (-)-Apomorfina (11) y, dada la importancia de estos ligandos en la interacción con el receptor de la Dopamina, la actividad del (+)-Butaclamol ha de atribuirse al conformero B. ( $C_8$ -H y  $C_{13b}$ -H eclipsados).

A idéntica estructura, pero sin la sustitución en la posición 3, y por tanto, sin el centro asimétrico en la misma, pertenecen los isómeros cis (IX) y trans (X) de la 1H-benzo- [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido isoquinolina, descritos por el mismo grupo de Ayerst (12). De ellos, el isómero (±) trans (Tackmina AY-22.214) muestra también actividad pero esta se parece más a la que ofrecen los agentes ansiolíticos.



IX



X

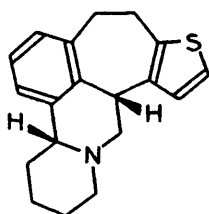
Hasta aquí se ha expuesto de forma muy resumida el desarrollo del amplio sector de los fármacos antipsicóticos haciendo hincapié en aquellos compuestos que han servido de inspiración para la síntesis de las estructuras objeto de esta investigación. Todo ello resalta el interés de las mismas y justifica sobradamente la realización del presente trabajo de preparación de compuestos isómeros tiofénicos del sistema de benzo [6,7] -ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolina.

16

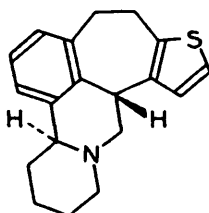
PARTE SEGUNDA

PROYECTO DE SINTESIS DE (4a,12b-cis)- y (4a,12b-trans)-  
TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b] QUINOLIZINAS

Los métodos proyectados para la preparación de los isómeros (4a,12b-cis)- y (4a,12b-trans)- 2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] -ciclohepta [4,3-b] quinolizina (XX y XXI) se resumen en el Esquema 3. Aunque inspirados inicialmente en la síntesis del butaclamol y compuestos afines de Humber (6,12,14-16), muestran, sin embargo, dificultades claras debidas a las diferencias entre el benceno y el tiofeno en cuanto a su reactividad y al hecho de que los sistemas tricíclicos necesarios para las primeras etapas preparativas son apenas conocidos. Precisamente esa diferencia de reactividad, -es bien sabida la mayor reactividad de las posiciones 2 y 3 del tiofeno que la de cualquier posición aislada del benceno (17)-, y la naturaleza de las reacciones empleadas en las últimas etapas de la síntesis, permiten predecir la formación preferente de dichos



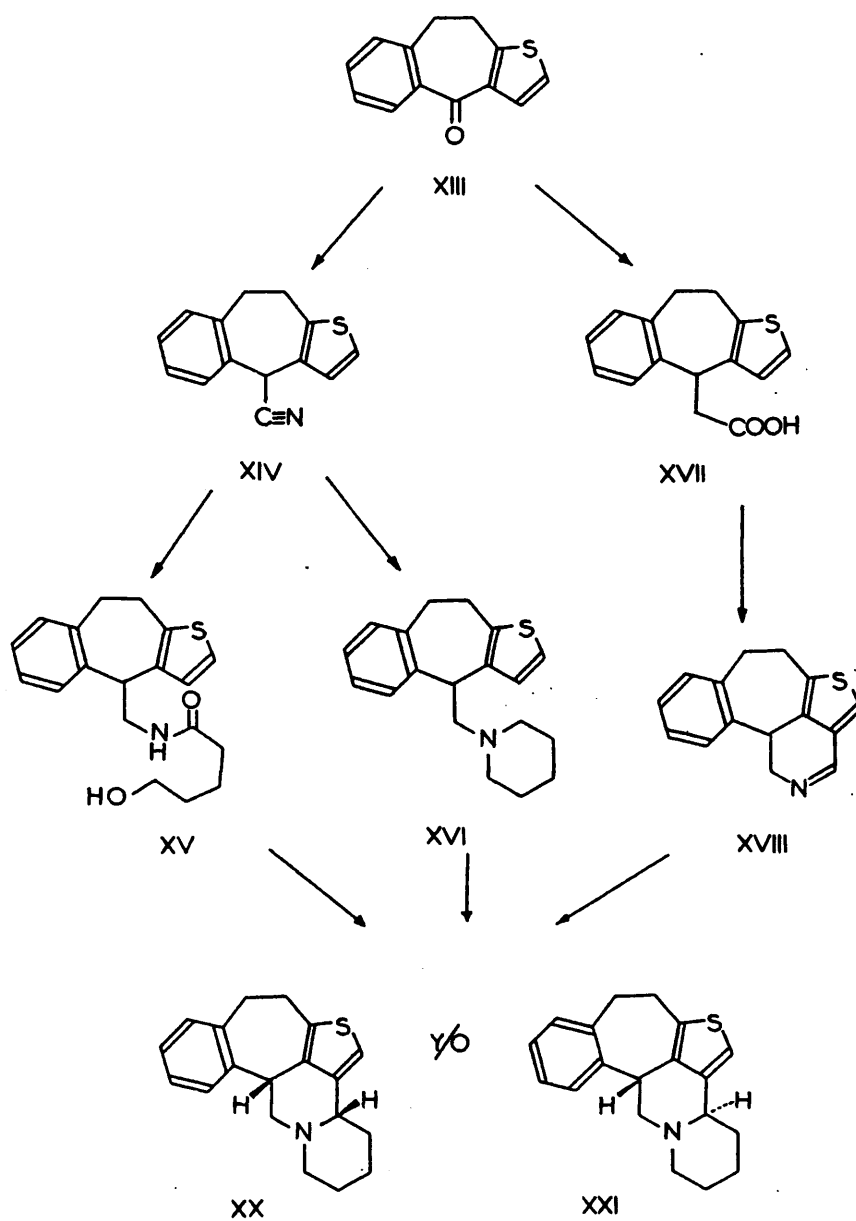
XI



XII



ESQUEMA 3



derivados de quinolizina, frente a la de las correspondientes tieno-ciclohepta-piridoisoquinolinas isómeras (XI) y (XII), que es posible también en teoría, pero que evidentemente está menos favorecida.

Tal como se muestra en el esquema, el trabajo de síntesis se dividió en cinco etapas cuyo desarrollo siguió este orden: preparación del derivado carbonílico tricíclico (XIII), síntesis de la hidroxiamida (XV), síntesis del piperidin derivado (XVI), obtención de la benzo-ciclohepta-tienopiridina (XVIII) y ciclación de estos tres últimos productos a los quinolizinas (XX) y (XXI) buscadas. En una última fase, fué prevista la separación e identificación de los isómeros geométricos producidos y el estudio de sus respectivas configuraciones.

En los capítulos que siguen se exponen los resultados alcanzados en la realización de este plan de trabajo.

PARTE TERCERA

SINTESIS DE N-(9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA

[1,2-b] TIOFEN-4-ILMETIL)- 8-HIDROXIVALERAMIDA

1. PREPARACION DE 9,10-DIHIDRO-4H-4-OXO-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.

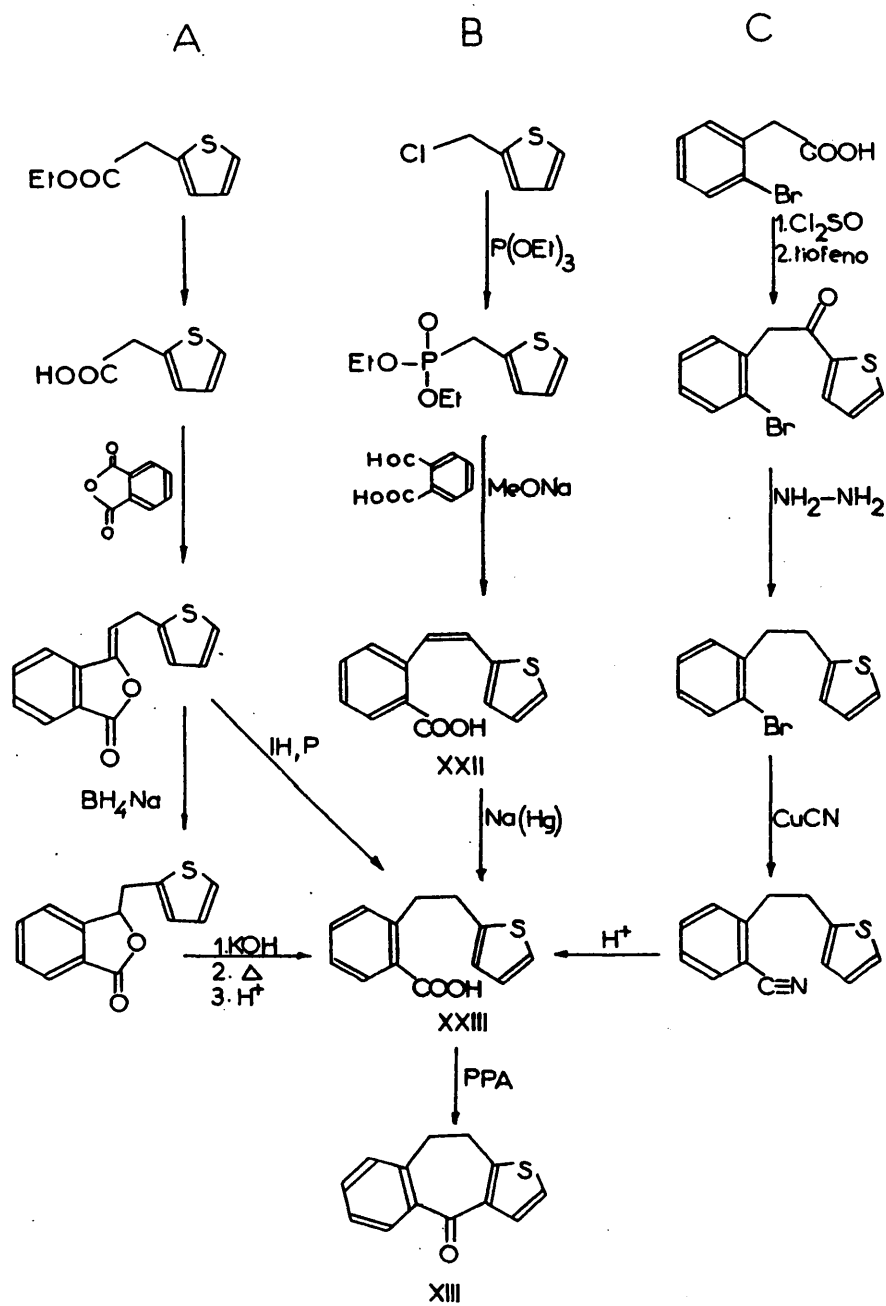
El derivado carbonílico (XIII), escogido como material de partida para la síntesis de los precursores de las quinolizinas (XX) y (XXI) pueden prepararse según los métodos A, B y C descritos en la bibliografía (18, 19), que se ilustran en el Esquema 4.

Los tres conducen al ácido 2-(2-(2-tienil)-etil)-benzoico (XXIII), compuesto clave en esta síntesis que, por una reacción de ciclodeshidratación en presencia de ácido polifosfórico, se transforma sin dificultad en el 9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIII).

En nuestro trabajo, se ha utilizado preferentemente el método B tanto por la mejor asequibilidad de los productos iniciales -se parte de tiofeno y cloruro de hidrógeno- como por su mayor rendimiento global en compuesto (XIII).

Si, para abreviar el método, se intenta la ciclación del ácido anterior (XXII) por el mismo procedimiento, se obtiene XIII con muy bajo rendimiento. Ello es debido a que en la condensación del tienil-dietilfosfonato con el ácido ftalaldehídico se origina fundamentalmente el isómero trans del compuesto (XXII), que, obviamente, no puede sufrir tal ciclación.

ESQUEMA 4



II. SINTESIS DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5]  
CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.

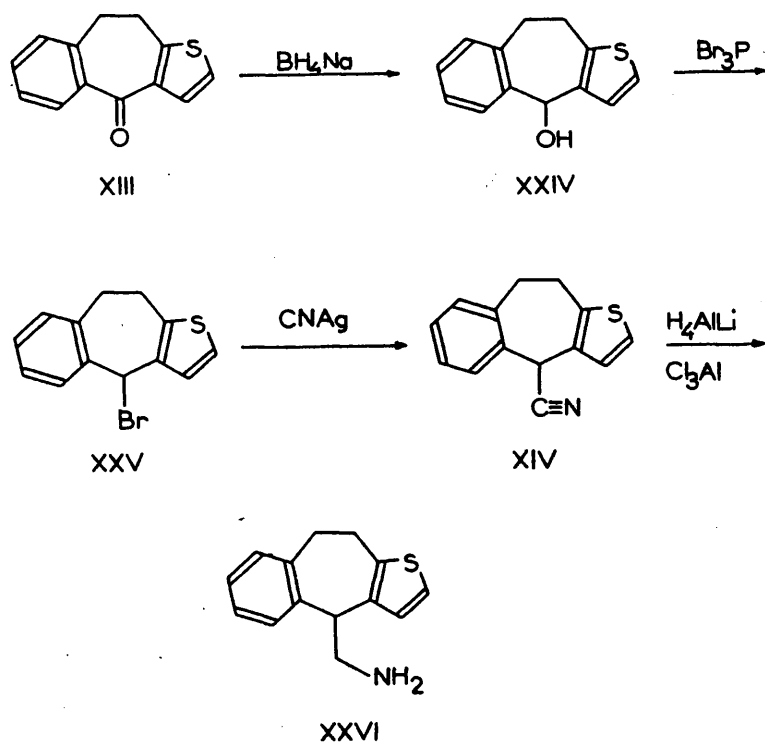
La amina (XXVI) pudo sintetizarse siguiendo dos vías independientes. La vía 1 (Esquema 5) supuso la formación previa del nitrilo tricíclico (XIV), producto desconocido en la bibliografía, del cual se obtuvo aquella por reducción. La vía 2 (Esquemas 6 y 7) se realizó a través de la reacción de Curtius del ácido 4-il acético (XVII). Ambas vías parten de un compuesto inicial común, la cetona (XIII).

1.- Por reducción del 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]  
ciclohepta [1,2-b] tiofeno.

En esta primera vía (Esquema 5), el alcohol (XXIV) procedente de la reducción de XIII, fué halogenado al 4-bromo-derivado (XXV) que, por tratamiento con cianuro de plata, fué transformado en el nitrilo (XIV) y éste reducido en presencia de una mezcla equimolecular de hidruro de litio y aluminio - tricloruro de aluminio.

La formación del alcohol (XXIV) había sido ya descrita - previamente (20) por reducción de la cetona (XIII) con cinc en medio alcalino. Sin embargo, mediante este procedimiento solo se obtienen cantidades muy pequeñas del producto reducido. Nosotros hemos encontrado que empleando borohidruro sódico en etanol (21)

ESQUEMA 5



o hidruro de litio y aluminio en éter (22) se obtienen en esta reacción rendimientos prácticamente cuantitativos.

En cuanto a la halogenación del alcohol (XXIV), se pensó que, dada la estructura secundaria del mismo, su transformación en el halógeno-derivado correspondiente no debería, en principio, ofrecer mayores dificultades. Sin embargo, reactivos típicos de esta clase de reacciones como el cloruro de tionilo (23), el cloruro o el bromuro de hidrógeno (21 - 26) u otros que operan en

condiciones menos energéticas, como las combinaciones de trifenilfosfina-tetracloruro de carbono o trifenilfosfito-halógeno (cloro o bromo) (27, 28), fracasaron, obteniéndose siempre mezclas complejas de productos de muy difícil separación o, en el mejor de los casos, el producto de partida sin alterar.

En cambio, el empleo de tribromuro de fósforo en éter anhidro condujo al bromoderivado (XXV) con buen rendimiento. Las condiciones de esta reacción son bastante estrictas. Debe llevarse a cabo a baja temperatura y utilizando la cantidad estequiométrica del reactivo halogenante que se añade de una sola vez sobre la disolución del alcohol (XXIV) en éter anhidro. Operando de esta forma, al cabo de poco tiempo precipita el bromuro (XXV) en forma de cristales blancos que, debido a su inestabilidad en ausencia del disolvente, debe filtrarse con rapidez y guardarse en desecador a vacío. En estas condiciones se conserva algún tiempo. Esta inestabilidad hizo imposible su purificación y la obtención de parte de sus datos analíticos y espectroscópicos; por ello hubo de ser empleado directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Como ya se ha dicho, la preparación del nitrilo (XIV) se efectuó con rendimiento moderado, por interacción del 4-bromo derivado (XXV), tal como se obtiene en la etapa de halogenación, con cianuro de plata en acetonitrilo anhidro o, más convenientemente, benceno (29).

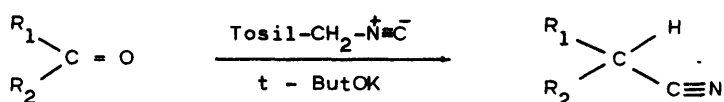
Cuando, para hacer más económica esta etapa, se intentó la



sustitución del átomo de bromo con cianuro cuproso en piridina - (30), dimetilsulfóxido (31) o N-metil-pirrolidona (21), o mediante el uso de cianuros alcalinos y "éteres corona" (32, 33) , no pudo lograrse en ningún caso el producto deseado.

La búsqueda de otras alternativas válidas para la síntesis del cianoderivado (XIV) nos llevó a considerar la posibilidad de obtenerlo directamente a partir del alcohol (XXIV) o de la cetona (XIII). En el primer caso, tanto el desplazamiento del p-toluensulfonato del hidroxicompuesto (XXIV) con cianuro potásico como el calentamiento del alcohol libre con una mezcla de cianuro sódico, ácido acético glacial y ácido sulfúrico (34), - resultaron infructuosos.

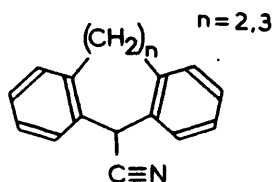
Respecto al segundo, se ensayaron también algunos métodos de aplicación general para la conversión de compuestos cetónicos en nitrilos. El más recientemente descrito (35) se basa en la adición del tosilmetil isocianuro (TOSMIC) (36, 37) a un grupo



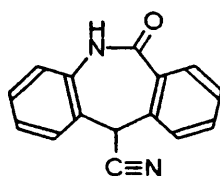
carbonilo cetónico, dando origen a un nitrilo, tal como sucede - en la clásica reacción de síntesis de cianhidrinas (38), pero sin la formación simultánea de un grupo hidroxilo en posición  $\alpha$  . Esta reacción, que puede considerarse como una "cianación reductiva", se lleva a cabo en un solo paso y ha sido aplicada a una

gran variedad de cetonas alifáticas y aromáticas, dando espectaculares resultados aún en aquellas que poseen un grupo carbonilo severamente impedido (39 - 45).

Otro de los métodos ensayados (46), no tan directo como el anterior, consiste en aprovechar la conocida transposición de epóxidos a aldehídos y deshidratar (con anhídrido acético en caliente) las oximas de éstos a nitrilos. Los epóxidos provienen, a su vez, de la interacción de diarilcetonas con metiluro de dimetilsulfonio o de dimetiloxosulfonio. El método, que pudiera parecer a primera vista complicado, es, no obstante, de sencillo y fácil manejo. Su importancia para nosotros radica en que había sido ya empleado con éxito en la preparación de nitrilos del tipo XXVII y XXVIII a partir de sus correspondientes ceto derivados,



XXVII



XXVIII

que tienen estructuras muy similares al nuestro.

Sin embargo, tanto los métodos expuestos como algunos otros (47, 48), que también fueron utilizados con el mismo fin de transformar la cetona (XIII) en el nitrilo (XIV), no rindieron los

resultados previstos, obteniéndose en algunos casos breas intratables o recuperándose, en otros, el producto de partida inalterado.

Finalmente, la reducción del 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIV) al 4-aminometil derivado (XXVI), se llevó a cabo sin dificultad por el método de Nystrom (49), que utiliza una mezcla 1:1 de hidruro de litio y aluminio-tricloruro de aluminio y que ya había sido empleado por el grupo de Humber (14) para la preparación de la 10, 11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-metilamina.

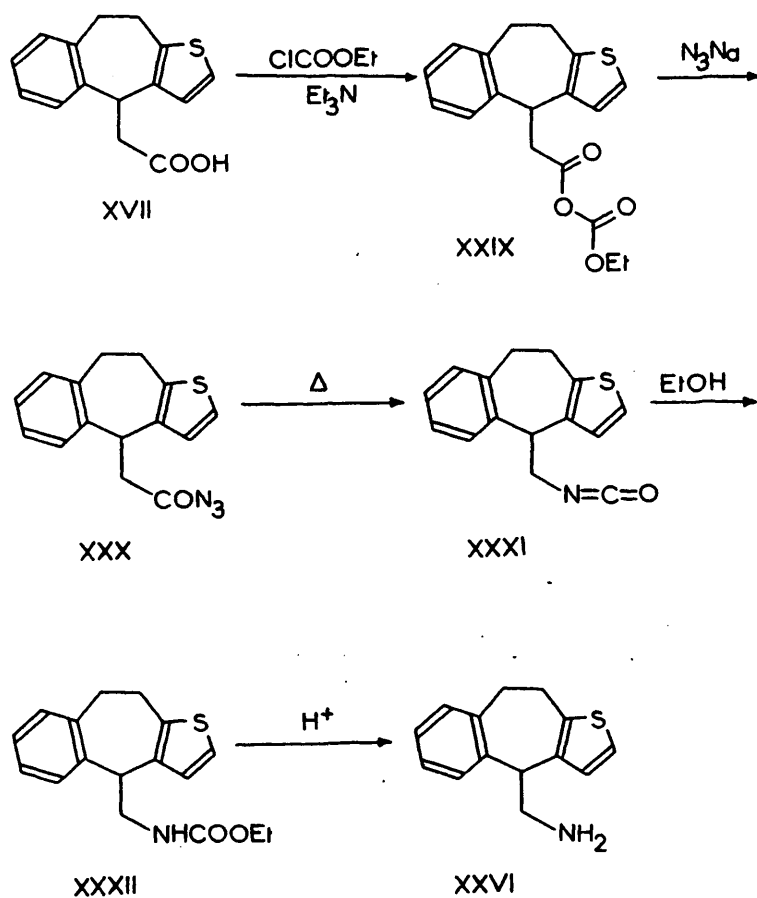
A pesar de que no está exento de inconvenientes, se ha preferido este método al otro más comunmente empleado en la reducción de nitrilos - la hidrogenación catalítica con níquel Raney en metanol - amoniaco anhidro a presión - por su mayor comodidad y mejor aislamiento del producto final.

Este producto final así obtenido, mostró unas características analíticas y espectroscópicas de IR, RMN ( $^1\text{H}$ ) y RMN ( $^{13}\text{C}$ ) acordes con la estructura asignada. Tanto éstas como sus constantes fisicoquímicas y las correspondientes a sus sales hidrocioruro y picrato pueden verse en el capítulo II de la parte experimental.

2.- Por reacción de Curtius del ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético.

En la segunda vía (Esquema 6), el 4-aminometil derivado - (XXVI) pudo obtenerse también mediante otro método consistente en someter al compuesto (XVII) a la reacción de Curtius (50) que, como se sabe, convierte un ácido carboxílico en una amina a través de la acil-azida y el isocianato como intermedios.

En un procedimiento normal, esta reacción se lleva a cabo en tres etapas. En una primera se prepara la azida del ácido en cuestión por tratamiento de la hidrazida con ácido nitroso o por interacción del cloruro de ácido con azida sódica. Esta acil-azida se transpone al isocianato en un disolvente como benceno o cloroformo del que se puede aislar si se desea, o bien convertir en el uretano o la urea en presencia de etanol o agua respectivamente. En la etapa final, estos intermediarios se someten a un proceso de hidrólisis en medio ácido o alcalino para generar la amina.



Han sido descritos también otros métodos que permiten la realización de esta última etapa por procedimientos esencialmente no hidrolíticos (51 - 53).

En nuestro caso, hemos escogido la variante que supone el paso por el uretano intermedio (XXXII) que se preparó, con un rendimiento del 85% por calentamiento de la azida (XXX) en etanol absoluto. XXX se obtuvo previamente del ácido (XVII) a través de la formación de su anhídrido mixto carbónico-carboxílico (XXIX) conforme a la técnica descrita por Kaiser y Weinstock (54).

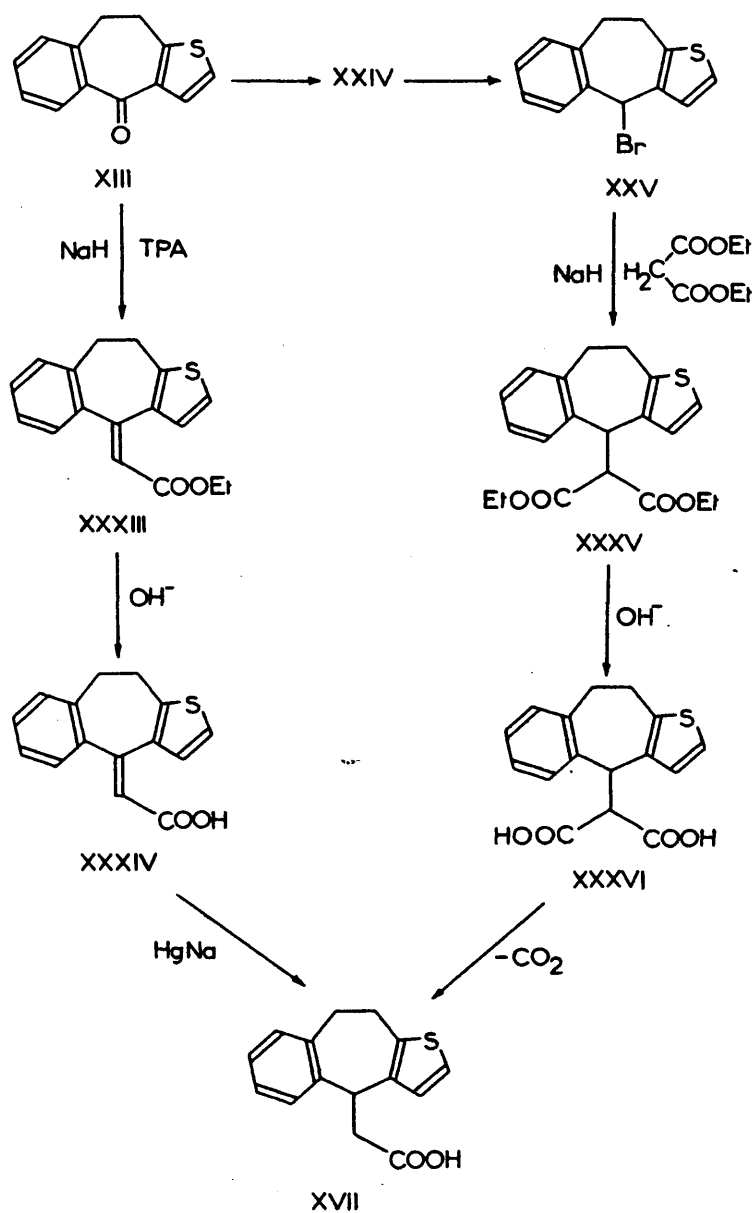
El uretano (XXXII) resultó ser un producto aceitoso muy espeso que no se pudo destilar. Fué purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de benceno-metanol 5:1 y posteriormente hidrolizado en ácido clorhídrico concentrando a ebullición. La amina (XXVI), que se aisló en forma de su sal hidrocloruro, presentó unas características analíticas y espectroscópicas idénticas a las de la obtenida por la ruta anterior.

Por lo que se refiere al ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético (XVII), éste tampoco estaba descrito en la bibliografía y tuvo que ser sintetizado.

Las dos rutas diseñadas para este fin, que se ilustran en el Esquema 7, condujeron al ácido con rendimientos globales satisfactorios.

En una de ellas, la cetona (XIII) se sometió a la reacción de Wittig con trietilfosfonacetato (16), seguido de hidrólisis -

ESQUEMA 7



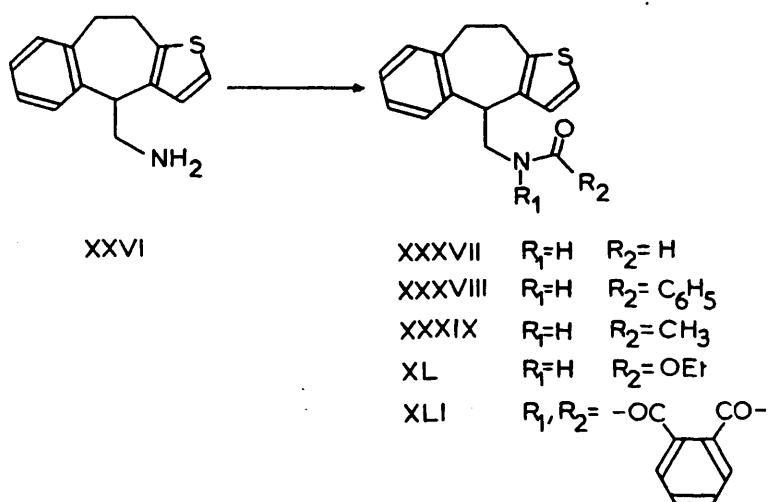
en medio alcalino y reducción con amalgama de sodio para dar el ácido saturado (XVII). En la otra, el malonato de dietilo fué alquilado con el 4-bromo derivado (XXV) en un medio aprótico (benceno) y en presencia de hidruro sódico (55); de esta forma se obtuvo el ester malónico (XXXV) que fué hidrolizado al correspondiente ácido malónico (XXXVI) y éste descarboxilado por calentamiento en el seno de piridina a la que se había añadido una pequeña cantidad de piperidina.



### III. ACILACION DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.

#### 1.- Comportamiento General

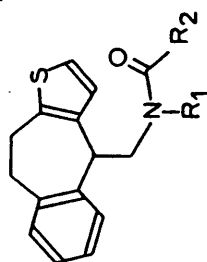
Antes de proceder a la formación de la  $\delta$ -hidroxivalerami-da (XV), creímos oportuno realizar algunos ensayos de acilación del 4-aminometil derivado (XXVI) descrito anteriormente, con el propósito de que sirvieran no solo para observar el comportamiento del mismo frente a la acción de los agentes acilantes, sino también para disponer de una serie de productos N-acilados que, mediante las oportunas manipulaciones, nos permitiesen encontrar las condiciones idóneas de síntesis de los nuevos sistemas tetra y pentacíclicos buscados (XVIII, XX y XXI).



De acuerdo con ello, la amina (XXVI) se hizo reaccionar - con un número de agentes acilantes diferentes, como cloruros de ácido, anhídridos, ésteres, etc. en las más diversas condiciones de trabajo y según métodos descritos en la bibliografía (56), obteniéndose en todos los casos las amidas esperadas. En la - Tabla 1 se dan los rendimientos conseguidos y se exponen las - constantes físicas y datos analíticos más importantes de estos productos. Los espectros de RMN se encuentran convenientemente recogidos en la parte experimental de esta Memoria.

Estos resultados pusieron de manifiesto la facilidad con que la amina (XXVI) se deja acilar por los reactivos que de manera convencional se utilizan en este tipo de reacciones, así - como la estabilidad y facilidad de manejo de los productos amídicos obtenidos. Para un mejor estudio de la reacción de ciclación de la etapa posterior, algunos de ellos se transformaron - fácilmente en los correspondientes tio-oxo derivados, por la acción del pentasulfuro de fósforo en xileno (57, 58). En el caso del anhídrido ftálico, éste desplaza también, como cabría esperar, al átomo de hidrógeno amídico restante, dando lugar a la ftalimida (XLI). El cloroformiato de etilo, por su parte, reaccionó con la amina originando el uretano (XXXII), cuya formación ya se describió anteriormente por transposición de Curtius de la acil azida (XXX) y posterior tratamiento con etanol.

TABLA 1.

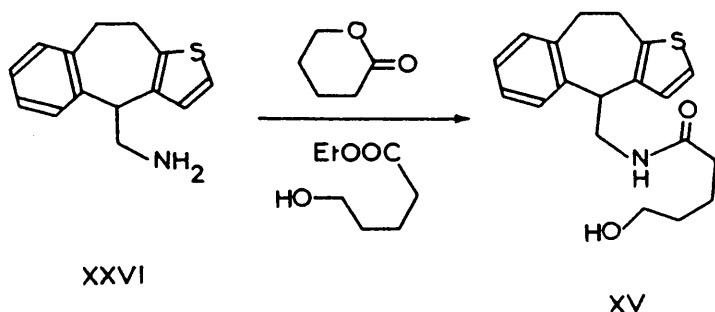


Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Reactivo	Rto. (%)	P. fus. (°C)	Calc.: Enc.:	C	Andlisis H	N	S	-
XXXVII	H	H	HCOOH/(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	65	109-110	Calc.: Enc.:	70,02 69,98	5,87 5,87	5,44 5,43	12,43 12,67	- 36 -
XXXVIII	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ClCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	178-179	Calc.: Enc.:	75,68 75,90	5,70 5,66	4,20 4,30	9,61 9,70	-
XXXIX	H	-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	73	139-140	Calc.: Enc.:	70,84 70,70	6,27 6,32	5,16 5,14	- -	-
XL	H	-OEt	ClCOEt	73	- (sirupe)	Calc.: Enc.:	67,77 67,96	6,31 6,30	4,65 4,48	- -	-
XLI	-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -		anh. ftálico	88	196-197	Calc.: Enc.:	73,53 73,53	4,73 4,70	3,89 4,11	8,91 9,03	-
XV	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	A: δ-valerolactona B: HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COOEt	65	114-115	Calc.: Enc.:	69,27 69,07	7,03 7,10	4,25 4,30	9,71 10,04	-

2. Síntesis de N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil)-  $\delta$ -hidroxivaleramida.

La experiencia adquirida en los ensayos antes indicados y los datos extraídos de la bibliografía permitieron seleccionar el método más apropiado para la necesaria introducción del grupo  $\delta$ -hidroxivaleroilo en la amina (XXVI).

Consiste éste en calentar a 140°C durante tres horas una mezcla del 4-aminometil derivado y  $\delta$ -valerolactona (12) o  $\delta$ -hidroxivalerato de etilo (59) en proporción equimolecular, obteniéndose, al enfriar, la amida buscada (XV) con un rendimiento en ambos casos del 65%.



Señalar la preferencia por el empleo de uno u otro reactivo resulta difícil, porque los dos presentan ventajas e inconvenientes. Así, la  $\delta$ -valerolactona, tiene la ventaja de ser comercial y dar en su reacción con la amina un producto final

suficientemente puro; sin embargo, es un reactivo caro y de difícil conservación por la gran tendencia que tiene a polimerizarse en presencia de trazas de ácidos, bases e incluso agua.

En el éster, en cambio, esta tendencia está muy disminuída, lo que se traduce en una mayor estabilidad que se mantiene durante bastante tiempo. Tiene, no obstante, los inconvenientes de su engorrosa preparación -se hace por oxidación de la ciclohexanona con el ácido de Caro (peroxidisulfato potásico) (60)- y de dar una mezcla de reacción final compleja de la que solo se puede aislar la  $\delta$ -hidroxiamida (XV) por cromatografía de columna en gel de sílice.

La  $\delta$ -hidroxivaleramida (XV), presenta un espectro IR con bandas de absorción a 3.400-3.300 y 3.330  $\text{cm}^{-1}$  asignables a vibraciones de tensión de los grupos -NH- y -OH, y a 1640 y 1545  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a su grupo carbonilo amídico, (Bandas I y II respectivamente). Su espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) presenta una gran complejidad a campo alto debido a la cantidad de protones alifáticos que posee la molécula. No obstante pudo apreciarse un triplete centrado a  $\delta$ :4,30 ( $J_{\text{C}_4-\text{CH}_2}$ : 8,1 cps) atribuible al protón en posición 4 del benzo-ciclohepta-tiofeno, un multiplete ancho centrado a  $\delta$ :5,65 debido al protón amídico, así como un sistema AB en la forma de dos dobletes centrados a  $\delta$ :6,98 y  $\delta$ :7,19 ( $J_{2,3}$ : 5,4 cps), característico del tiofeno, presente también en los espectros de los productos anteriores.

PARTE CUARTA

SINTESIS DE N-(4-METIL-9,10-DIHIDRO-4H-BENZO

[4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN)-PIPERIDINA

En esta parte de la Memoria se describe la síntesis de la N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina (XVI), segundo de los compuestos intermedios previstos en el esquema general 3, que han de servir, en una etapa final de ciclación, para la formación de las estructuras quinolizínicas (XX y XXI) programadas.

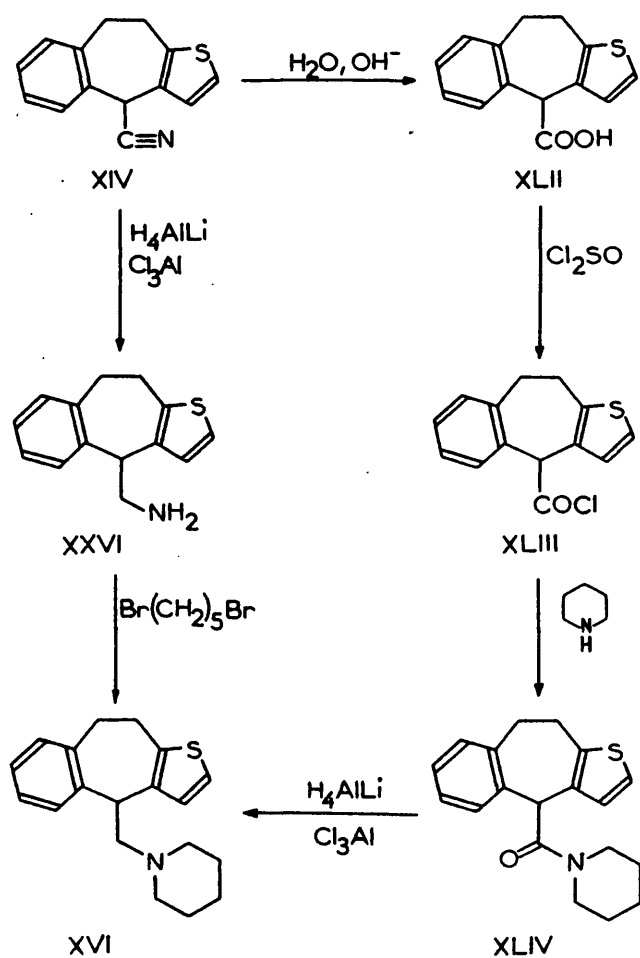
Dicha síntesis se realizó a través de las dos rutas expuestas en el Esquema 8, tomando como producto de partida común el carbonitrilo (XIV) cuya preparación y reducción ya ha sido extensamente comentada en apartados anteriores.

Siguiendo una de ellas, la piperidina (XVI) se obtuvo con un rendimiento del 36% simplemente por doble alquilación del 4-aminometil derivado (XXVI) con 1,5-dibromopentano (61,62), llevada a cabo en acetona anhidra en presencia de carbonato potásico.

La otra, supuso la reducción de la amida (XLIV), obtenida a su vez del nitrilo (XIV) en tres pasos-, con una mezcla equimolecular de hidruro de litio y aluminio y tricloruro de aluminio en éter (63), aislándose la base (XVI) en forma de hidrocloruro.

El espectro IR de este piperidin derivado no presenta nada de especial interés salvo la ausencia, lógica, de la banda de absorción a  $1630\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo amídico, que aparecía en el registro del compuesto (XLIV) precedente.

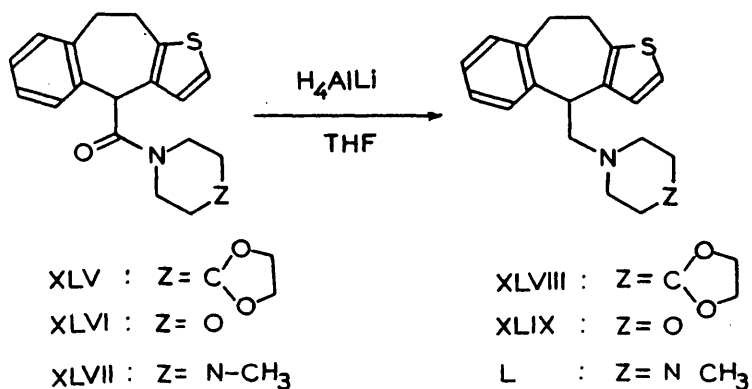
Respecto a su espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ), pudo apreciarse que





el singlete que aparecía en el de la citada amida a  $\delta$ :5,30 se convirtió en un triplete centrado a  $\delta$ :4,25 ( $J_{C_4-CH_2}$ : 7,4 cps) - por acoplamiento del protón en  $C_4$  con los protones del carbono - vecino ahora saturado.

Aunque el segundo de los procedimientos implica un mayor número de etapas ha sido, sin embargo, el más utilizado. No solo suministra la amina (XXVI) con un rendimiento global satisfactorio, sino que, mediante el cloruro de ácido (XLIII), pudo extenderse su aplicación a la síntesis de otras aminas análogas que, siendo necesarias para el desarrollo de este trabajo, no resultaban asequibles por el método de dialquilación. De esta forma fueron preparadas las nuevas aminas (XLVIII, XLIX, L) por reduc-



ción con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano de sus correspondientes amidas (XLV, XLVI, XLVII).

46

PARTE QUINTA

SINTESIS DE 1,6,7,11b-TETRAHIDRO-BENZO [ 1,2 ] CICLOHEPTA

[ 1,2,3-hi ] TIENO [ 3,4-c ] PIRIDINA

## I. ESTUDIOS PRELIMINARES Y RESULTADOS ALCANZADOS

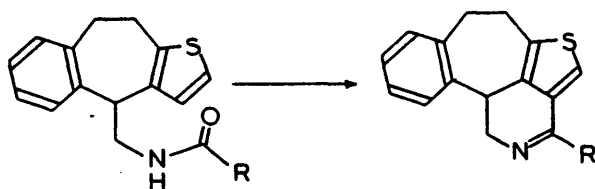
En este apartado I se da cuenta de los trabajos llevados a cabo para sintetizar la 1,6,7,11b-tetrahidro-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina (XVIII) que, como ya se indicó (Esquema 3), era otra de las estructuras propuestas como precursora de los sistemas pentacíclicos (XX y XXI), que se obtendrían de aquella por adición de la metilvinilcetona a su grupo C=N.

La síntesis de XVIII se planteó en un primer intento, - adaptando de forma conveniente a nuestros fines el método utilizado por Humber y col. (14) para la preparación del sistema de la benzo [1,2] ciclohepta [3,4,5-de] isoquinolina. Este método (Esquema 9), que consiste en la ciclodeshidratación de la formamida (XXXVII) por la acción del ácido polifosfórico a través de una reacción Bischler-Napieralski, no dió, sin embargo, los resultados esperados de formación del tetraciclo (XVIII) y/o su isómero correspondiente al posible cierre sobre el anillo bencénico. Por otra parte, los ensayos realizados mediante las distintas variantes que esta reacción admite, basados fundamentalmente en la introducción de cambios en las condiciones de temperatura (20-140°C) y tiempo (12-60 horas) o en el empleo de otros disolventes (cloroformo, benceno, tolueno, xileno, etc.) u otros agentes condensantes (oxicloruro, pentóxido o pentacloruro de fósforo) (64-72), tampoco rindieron los productos buscados.

En estos ensayos el hecho de que la cromatografía en capa fina revelase la presencia de una notable cantidad de productos en las mezclas finales, nos hizo pensar en una posible inestabilidad del formil derivado (XXXVII) en el medio reaccionante que hiciese transcurrir la reacción por caminos diferentes a los previstos. La consulta de la bibliografía no aportó ningún dato de interés que pudiera aclarar este anómalo comportamiento dada la escasa información existente acerca de la participación de los formil amino derivados en la reacción Bischler-Napieralski (64).

Para tratar de explicar estos extremos, intentamos la ciclación de las amidas (XXXVIII y XXXIX) descritas en el capítulo tercero (Tabla 1), introduciendo además el éster polifosfórico (73-76), otro reactivo ciclodeshidratante más suave que los anteriormente mencionados, que ha sido ampliamente empleado en la síntesis de varios heterociclos a través de esta misma reacción.

El nuevo experimento fué llevado a cabo calentando una mezcla de la amida y ester polifosfórico a 80°C durante 12 horas. En ambos casos se obtuvo, después del tratamiento de hidrólisis y extracción, un producto bruto siruposo que el análisis cromatográfico demostró estar formado por una mezcla de diferentes compuestos. En el caso de la acetilamida (XXXIX), esta mezcla resultó tan compleja que todo intento de separación de sus componentes fué inútil. Por el contrario, en el caso de la benzamida (XXXVIII), por simple cristalización de acetato de etilo éter de petróleo se aisló la 3-fenil-ciclohepta-tieno-piridina



XXXVII : R = H

XXXVIII : R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

XXXIX : R = CH<sub>3</sub>

XVIII : R = H

LIII : R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

LIV : R = CH<sub>3</sub>

(LIII) con un rendimiento del 45%. Tanto su análisis elemental como sus espectros de masas ( $m/e$ : 315 ( $M^+$ )) y de IR (ausencia de las bandas de tensión debidas a los grupos -NH- y CO) demostraron la formación de un tetraciclo. En su espectro de RMN ( $^1H$ ), la desaparición de la señal asignada al protón 3 del tiofeno confirmó la formación del nuevo anillo nitrogenado precisamente por esa posición, dando origen a la tiena piridina esperada (LIII).

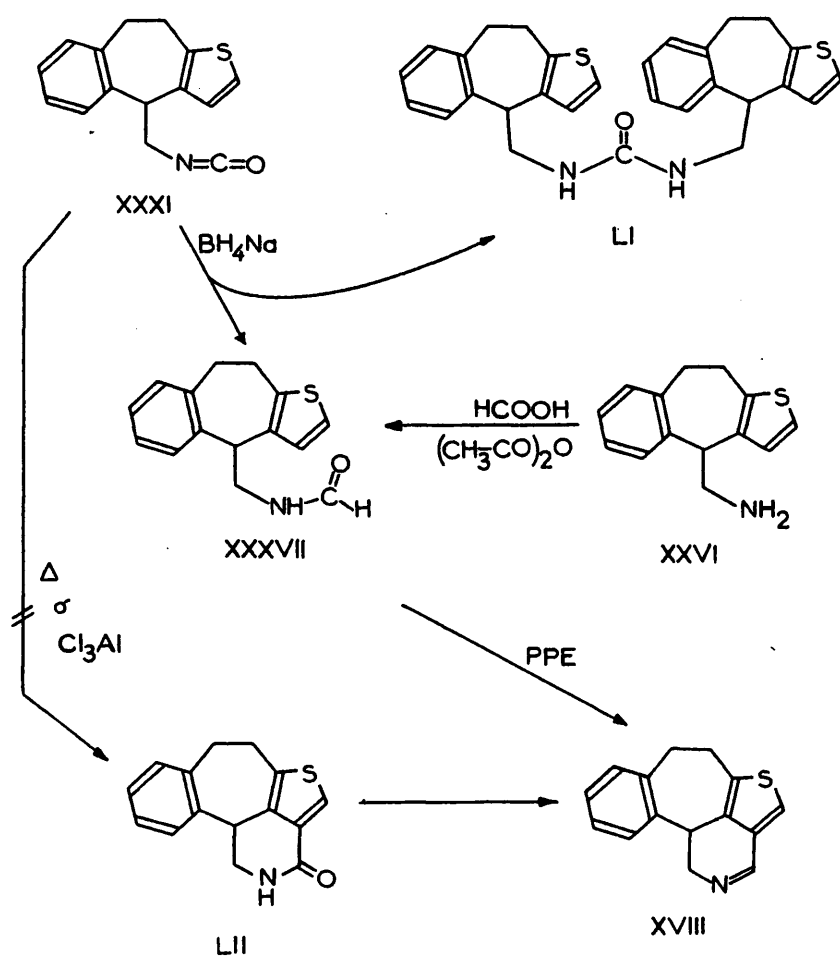
La aplicación de las condiciones arriba indicadas al formil derivado (XXXVII) condujo igualmente a una masa de reacción muy impurificada de la que por cromatografía de columna sobre gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo-metanol 12:1, tan solo pudo separarse una pequeña cantidad (5%) del compuesto (XVIII) que se convirtió en picrato (p.f. 202-203°C) y caracterizó por su análisis elemental y espectro de masas ( $m/e$ : 239 ( $M^+$ )).

De todo lo expuesto puede deducirse que la ciclación de la formamida (XXXVII) tiene lugar de la manera prevista a través de la reacción Bischler-Napieralski en las condiciones antes mencionadas. Sin embargo, las escasas cantidades de producto final formadas y las dificultades encontradas para su aislamiento y purificación impidieron el aprovechamiento de esta reacción como método eficaz para la síntesis de la benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina (XVIII).

El formil derivado (XXXVII) fué preparado, como ya se indicó en apartados anteriores, por acilación de la amina (XXVI) con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético. No obstante, si se prefiere, puede obtenerse también, tal como hemos demostrado, por reducción del isocianato (XXXI) con borohidruro sódico en 1,2-dimetoxietano. En este caso se forman, junto con la formamida (XXXVII), pequeñas cantidades de la urea simétrica (LI). Al hidrolizar el exceso de reductor también se hidroliza el isocianato (XXXI) a la amina (XXVI) que al reaccionar con aquel forma la urea (LI). Esta se separa sin dificultad de la formamida (XXXVII) por cromatografía.

Tanto por acilación de la amina (XXVI) como por reducción del isocianato (XXXI) los rendimientos globales son similares.

Por lo que respecta a la segunda posibilidad de síntesis de XVIII formulada en el Esquema 9, es decir, la halogenación con oxícloruro de fósforo de la lactama (LII) seguida de reducción con cloruro estannoso (77, 78) o cinc y ácido acético (79) del imino cloruro formado, no llegó a completarse. En los numerosos



intentos de ciclación del isocianato (XXXI) a la lactama (LII) llevados a cabo bien térmicamente (80-82) o en presencia de tricloruro de aluminio en un medio polar e inerte (83-91) -reacción conocida como síntesis intramolecular de amidas de Leuckart- siempre se recuperó el producto de partida inalterado.

## II. TRABAJOS EN CURSO Y PLAN DE ACTUACION FUTURA

La importancia de la 1,6,7,11b-tetrahydro-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina (XVIII) como precursora no solo de las quinolizinas pentacíclicas (XX) y (XXI) sino también de los isómeros correspondientes del Butaclamol y congéneres, nos ha movido a poner en práctica un nuevo método - sintético que surgió como consecuencia de la reacción de condensación empleada en la preparación del etil ester (XXXIII) (Esquema 7).

En dicha reacción, realizada entre la cetona (XIII) y trietilfosfonacetato, se creaba una insaturación en la estructura del benzocicloheptatienofeno que lógicamente daría lugar a la formación de dos esteres isómeros, uno con el grupo ester del mismo lado que el anillo de tieno o isómero Z y el otro con el grupo ester del lado del benceno o isómero E.

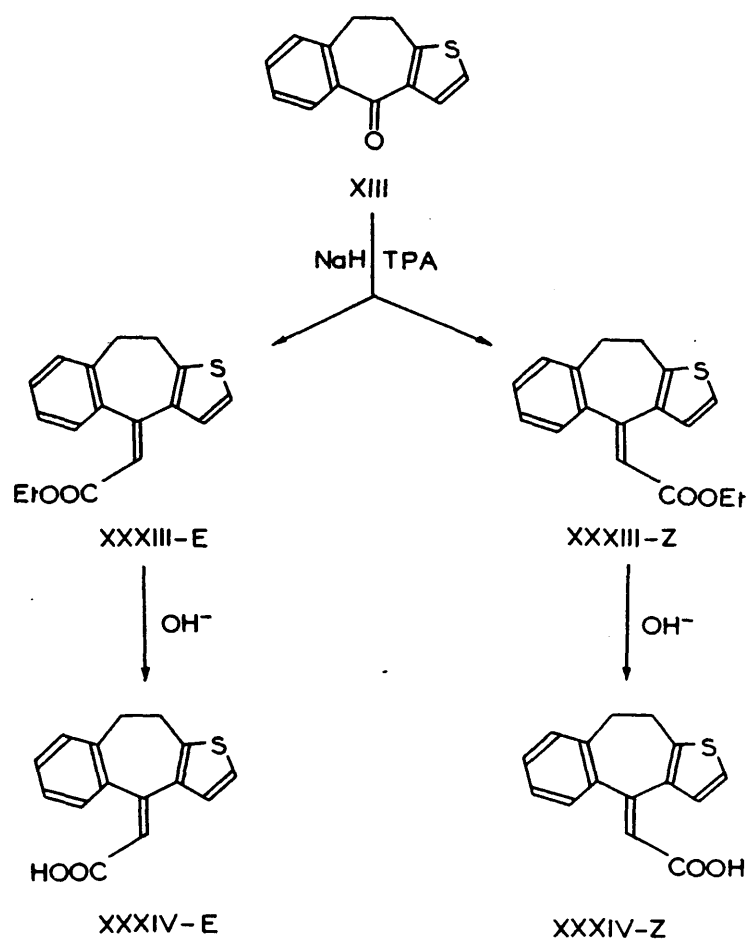
Pensamos que separando estos isómeros e hidrolizando de forma independiente cada uno de ellos se llegaría a los ácidos correspondientes E y Z que, a su vez, podrían ser transformados



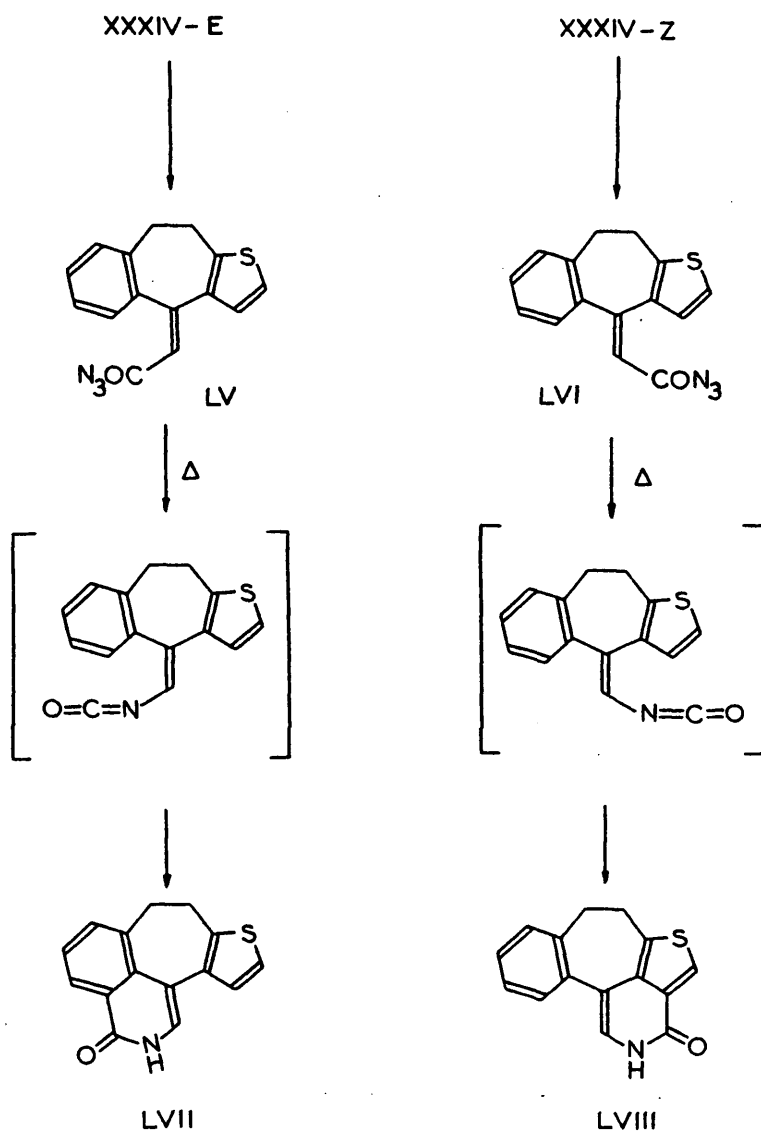
en los respectivos isocianatos isómeros. Estos isocianatos podrían ciclarse cada uno a su anillo contiguo originando las lactamas insaturadas tetracíclicas correspondientes que, mediante transformaciones análogas a las descritas en el caso del compuesto (LII) (Esquema 9), podrían convertirse posteriormente en las quinolizinas e isoquinolinas deseadas.

El método permitiría obtener a voluntad tanto los tetraciclos cerrados por el anillo de tiofeno como los cerrados por el anillo de benceno, abriendo de esta forma un nuevo camino más versátil para la síntesis de derivados de tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina y de tieno [6,7-b] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolina.

Pues bien, en la reacción de la cetona (XIII) con trietilfosfonacetato (Esquema 10) se obtuvo efectivamente una mezcla de los dos ésteres isómeros (XXXIII-E) y (XXXIII-Z). Por disolución en éter de petróleo caliente cristalizó al enfriar un sólido en agujas de p.f. 106-107°C que fué caracterizado, como se verá más adelante, como el isómero Z. Las aguas madres se concentraron, cristalizando después de algún tiempo otro sólido en forma de prismas cúbicos de considerable tamaño de p.f. 94-95°C que se identificó como el isómero E. El rendimiento global de ambos productos fué del 76%, predominando el isómero Z en una proporción aproximada de 4 a 1 respecto del E. Dicha proporción se vió confirmada por el análisis de la intensidad de las señales registradas en el espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de la mezcla de los dos isóme-



ESQUEMA 11



ros. Esta desigual distribución puede deberse a que al ser el anillo de tiofeno menos voluminoso que el de benceno, la unión del trietilfosfonacetato a la cetona tenga lugar de tal forma - que el grupo ester quede orientado mayoritariamente hacia el anillo de tiofeno menos impedido.

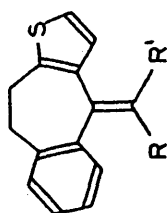
La hidrólisis alcalina, realizada independientemente sobre cada uno de los ésteres isómeros, condujo a los ácidos -- (XXXIV-E) y (XXXIV-Z) que tratados en la forma ya conocida con azida sódica a baja temperatura (Esquema 11) fueron transformados en las acil azidas (LV) y (LVI) y éstas cicladas vía isocianato a las lactamas (LVII) y (LVIII) respectivamente. Esta ciclación tuvo lugar de forma espontánea, favorecida probablemente por la conjugación y por la propia geometría de los productos reaccionantes.

En la Tabla 2 se han reunido los rendimientos conseguidos y las constantes fisicoquímicas y espectroscópicas de IR y RMN ( $^1\text{H}$ ) más características de estos ésteres y ácidos isómeros. Los datos de análisis de los mismos y los parámetros magnéticos correspondientes a los restantes protones se hallan convenientemente recogidos en la Parte Octava de esta Memoria.

Los compuestos (LVII) y (LVIII) muestran en su espectro IR bandas de absorción a 3300 y 1640  $\text{cm}^{-1}$  asignables respectivamente a vibraciones de tensión de grupos -NH- y CO amídico, lo cual es congruente con las estructuras lactámicas esperadas.

La identificación de LVII como la 7,8-dihidro-2H-3-oxo-

TABLA 2. Etil ésteres y ácidos (Z) y (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acéticos.



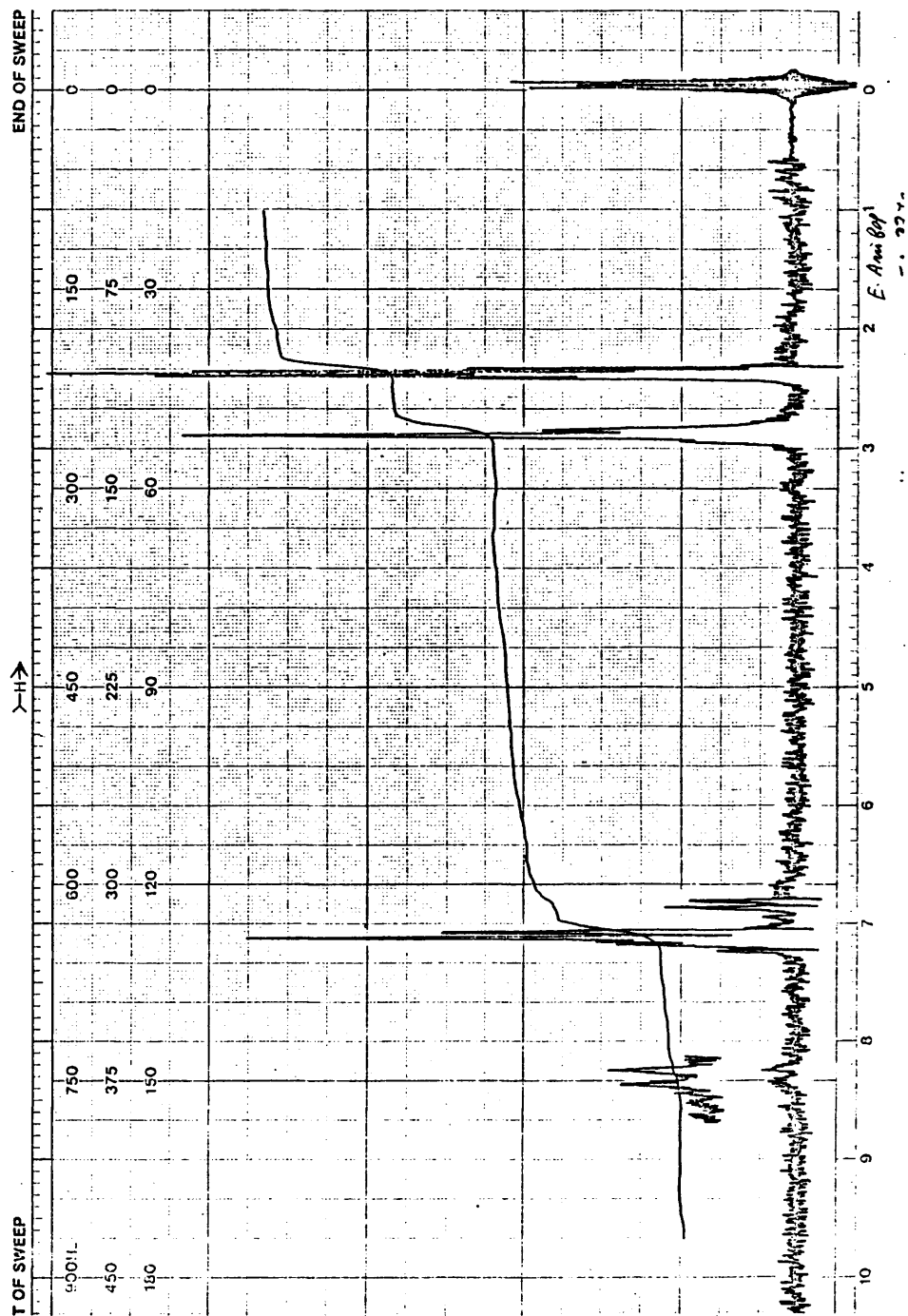
Nº	R	R'	P.f. °C disolvente	Rdto. %	IR $\text{cm}^{-1}$ C=O	R M N ( $^1\text{H}$ ) valores $\delta$			
						disolvente	HC=C	S-CH=C	S-C=CH
XXXIII-Z	H	COOEt	106-107 E.Petróleo	56	1720	$\text{CDCl}_3$	6,08(s)	7,08(s)	7,08(s)
XXXIII-E	COOEt	H	94-95 E.Petróleo	12	1720	$\text{CDCl}_3$	6,37(s)	7,11(s)	7,11(s)
XXXIV-Z	H	COOH	193-194 Benceno	90	1690	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	6,03(s)	7,30(d) J=5,4	7,02(d) J=5,4
XXXIV-E	COOH	H	235-236 Etanol	86	1690	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	6,40(s)	7,44(d) J=5,4	7,19(d) J=5,4

tieno [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] isoquinolina y de LVIII como la 6,7-dihidro-2H-3-oxo-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina se hizo en base a los datos suministrados por - sus registros de RMN ( $^1\text{H}$ ).

Así, en el espectro de LVII (DMSO), realizado en un espectrómetro de 250 MHz (Fig. 1 ), se observan claramente las señales referibles a un posible sistema AB en la forma de dos dobletes centrados:  $\delta$ : 6,82 y  $\delta$ : 7,18, con una constante de acoplamiento  $J_{2-3}$ : 5,4 cps correspondientes a los protones 3 y 2 del anillo tiofénico. La presencia de dicho sistema AB, inadvertible en - los espectros registrados con aparatos de menor resolución, se - manifiesta aún más claramente mediante el empleo de la técnica de doble resonancia, irradiando fuertemente el protón de la posición 3. ( $\delta$ : 6,82). En estas condiciones se produce el desacoplamiento spin-spin y el doblete debido al protón de la posición 2 ( $\delta$ : 7,18) se transforma en un singlete.

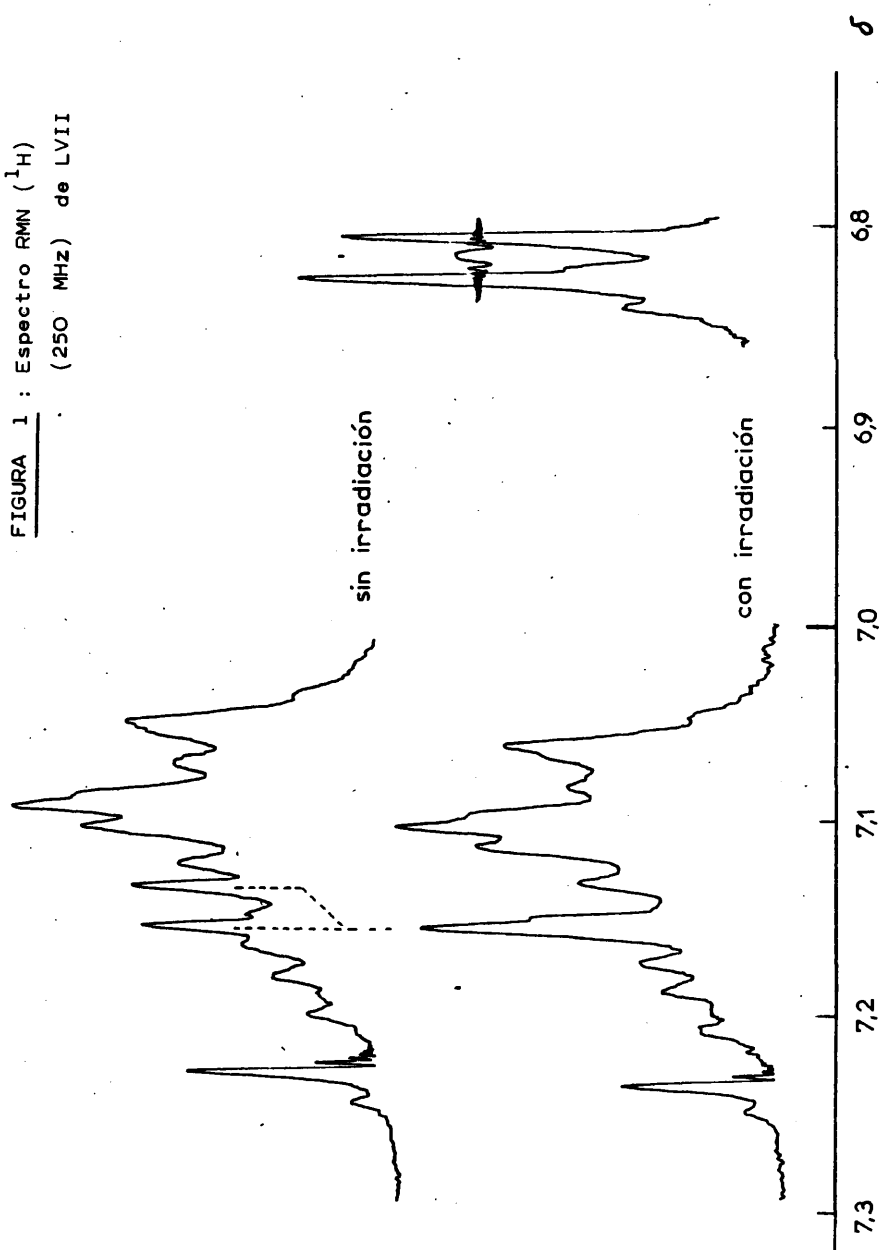
Por su parte, la lactama LVIII presenta un espectro (DMSO) en completo acuerdo con la estructura asignada. En este caso la señal del protón tiofénico se halla solapada por el multiplete centrado a  $\delta$ : 7,3 correspondiente a los protones del anillo ben- cénico.

La identificación de las lactamas (LVII) y (LVIII) así realizada, permitió establecer también la configuración Z ó E de los ésteres y ácidos de que proceden. No obstante, y como - confirmación total de todo lo anteriormente expuesto se llevó a



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

FIGURA 1 : Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )  
(250 MHz) de LVII

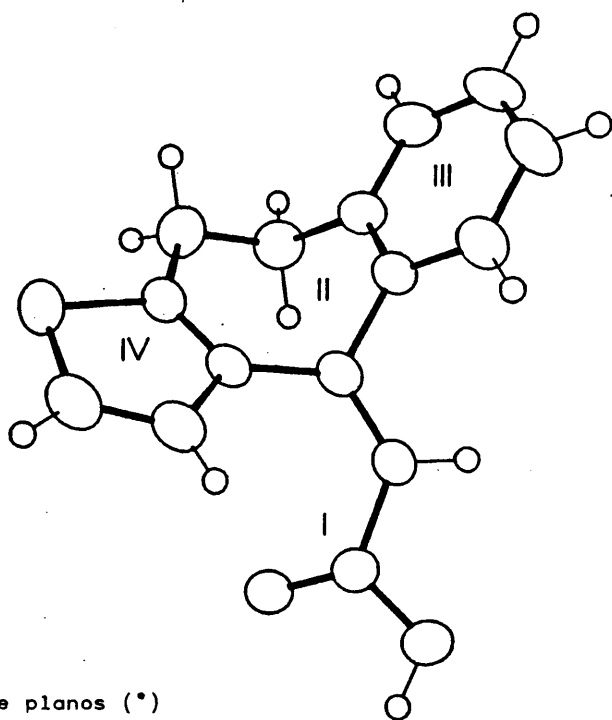




cabo la determinación de la configuración absoluta del ácido (XXXIV-Z) por Rayos X (92). Los resultados alcanzados mediante esta técnica corroboraron la configuración Z de dicho ácido, demostrando además que el grupo carboxilo aparece formando un ángulo de  $51,8^\circ$  respecto del plano del anillo de tiofeno (Fig. 2 ).

Las últimas etapas en la ruta hacia la tieno piridina (XVIII) y su isómero isoquinolínico, consistente en la reducción del doble enlace de las lactamas (LVII) y (LVIII), halogenación de los productos reducidos y eliminación del halógeno con cloruro estannoso o cinc y ácido acético se están llevando a cabo en la actualidad con resultados satisfactorios.

Por consiguiente, partiendo de productos que presenten una insaturación en la posición 4 de la estructura de benzo-ciclohepta tiofeno, podremos dirigir a voluntad la reacción de ciclación hacia uno u otro anillo según se utilice uno u otro isómero. Esta circunstancia tiene gran importancia no solo en lo que concierne a los tetra y pentaciclos sobre los que estamos trabajando; si - en vez de un anillo de tiofeno la estructura posee un anillo de furano, pirrol, etc. o en general, si una molécula de este tipo presenta dos anillos distintos con posibilidades de admitir una ciclación, dispondremos de un buen procedimiento para dividir la síntesis y trabajar con el producto deseado en cada caso.



Ángulos entre planos (°)

I y II	30,4
I y III	36,1
I y IV	51,8
II y III	39,5
II y IV	21,8
III y IV	55,5

**FIGURA 2.** Rayos X. Elipsoides de vibración térmica y ángulos entre planos de XXXIV-Z. Las distancias interatómicas y los ángulos de enlace son las normales en este tipo de compuestos.

PARTE SEXTASINTESIS DE ( $\pm$ ) - (4a, 12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-OCTAHIDRO-1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA[4,3-b] QUINOLIZINA

En el desarrollo de los diversos apartados anteriores se han detallado los trabajos llevados a cabo con el fin de preparar la  $\delta$ -hidroxiamida (XV), el piperidin derivado (XVI) y la benzo-ciclohepta-tieno-piridina (XVIII), los tres compuestos originalmente propuestos (Esquema 3) como intermediarios fundamentales para la síntesis de las tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinas isómeras (XX) y (XXI) objeto de esta investigación.

Como ya se ha visto, estos trabajos dieron como resultado la puesta a punto de sendos métodos para la síntesis de los compuestos (XV) y (XVI). El tercero de ellos, el tetraciclo (XVIII), no pudo obtenerse hasta el momento con el grado de eficacia deseado, a pesar de los diversos intentos realizados.

Las acciones actualmente en curso, a las que también se ha hecho referencia en el apartado precedente, permitirán, en nuestra opinión, disponer en el futuro de un método que proporcione las cantidades necesarias de XVIII sin limitaciones importantes.

Preparados pues, los compuestos (XV) y (XVI), se procedió a la síntesis de las quinolizinas (XX) y (XXI) de la manera prevista.

I. A PARTIR DE LA N-(9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA  
[1,2-b] TIOFEN-4-IL-METIL)- $\delta$ -HIDROXI-VALERAMIDA (XV).

Para el desarrollo de esta primera alternativa de síntesis de XX y XXI se siguió en líneas generales el método empleado por Humbert y col. (12) para la preparación de las benzo [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolinas isómeras (IX) y (X) que, aplicado a nuestro caso y en base a lo expuesto en la Parte Segunda de esta Memoria, supondría en una primera etapa (Esquema 12) la doble ciclación de la hidroxiamida (XV) a la sal de quinolizinio pentacíclica (LXI) por la acción del oxicloruro de fósforo.

Posteriormente, la reducción de LXI con un agente reductor adecuadamente seleccionado permitiría obtener XX, XXI ó la mezcla de ambos.

Ocurrió, no obstante, que al llevar a cabo la primera etapa del método, tal como en él se indica, es decir, por calentamiento de XV con óxicloruro de fósforo en el seno de tolueno, no se obtuvo la sal de quinolizinio esperada sino una mezcla de productos que por su complejidad no mereció la pena investigar.

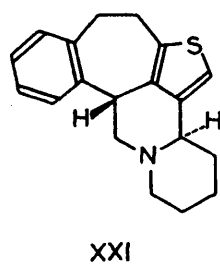
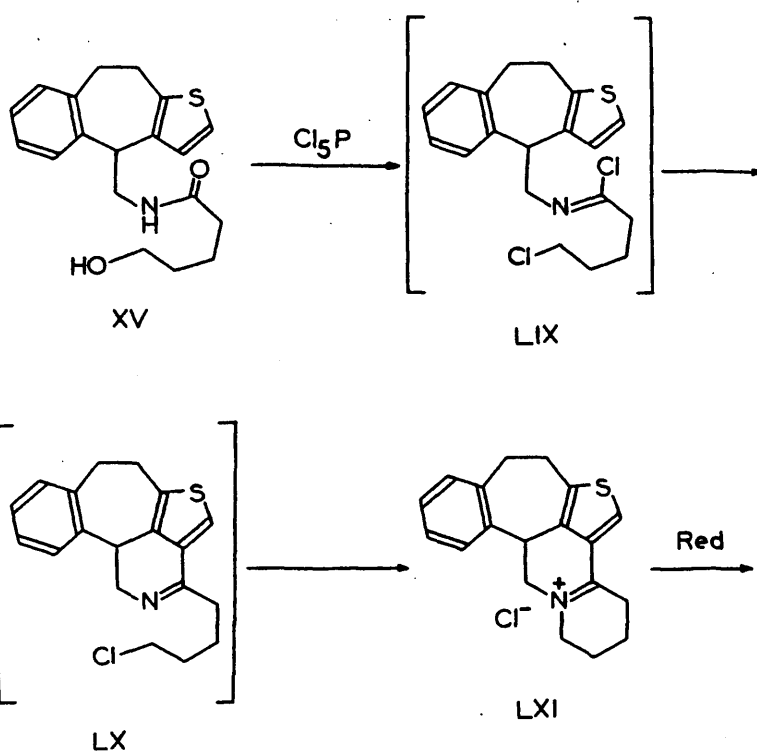
La búsqueda de otras condiciones que hiciesen favorable esta reacción de cuaternización nos llevó a realizar varios ensayos sistemáticos con diversos agentes halogenantes o deshidrantes tales como tribromuro de fósforo, cloruro de tionilo, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, etc., con resultados anó-

gos al antes indicado.

Finalmente, con el empleo del pentacloruro de fósforo se consiguió que la reacción transcurriese por los cauces previstos. En efecto, siguiendo dicha reacción por cromatografía en capa fina -silicagel y acetato de etilo- pudo observarse que la misma tiene lugar en tres fases claramente diferenciadas. Una primera de formación de un compuesto distinto de los de partida de  $R_f = 0,8$ , al que se atribuyó la estructura LIX, por calentamiento a  $50^\circ\text{C}$  de una suspensión de la hidroxiamida (XV) junto con una cantidad doble molar de pentacloruro de fósforo en tolueno seco.

Otra segunda, en la que, por elevación de la temperatura de reacción a  $80^\circ\text{C}$ , el producto anterior se transforma en otro - nuevo de  $R_f = 0,5$  de estructura probable LX. Por último, una tercera fase de formación de la sal de quinolizinio (LXI) por calefacción de LX en el seno de benceno anhidro. Esta sal resultó ser higroscópica por lo que no fué posible lograr un buen análisis de la misma. Su grado de pureza fué, sin embargo, suficiente, y por ello se empleó sin otro tratamiento en la etapa siguiente.

La sal de quinolizinio (LXI) se sometió a reducción con borohidruro sódico en metanol y con cinc y ácido clorhídrico en etanol. En ambos casos solamente se aisló (ver apartado III de este capítulo) el isómero 4a,12b-trans (XXI) de la 2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina con rendimientos del 80 y 62% respectivamente. El



producto resultó ser un sólido que recristalizó de hexano en forma de prismas incoloros de p.f. 148-149°C, dió el análisis elemental correctamente y formó una sal hidrocloreto de p.f. 200°C (de etanol). A pesar de que los rendimientos obtenidos demuestran ya de por sí una marcada preferencia por la formación del isómero 4a,12b-trans, se investigó también la posibilidad de formación del isómero 4a,12b-cis (XX) en dichos procesos. Sin embargo, los múltiples intentos realizados con este fin no pudieron ponerlo de manifiesto en los líquidos de reacción sobrantes, por lo cual se concluyó que o bien no se forma o lo hace en tan escasa proporción que no se detecta a la escala de trabajo utilizada.

## II. A PARTIR DE LA N-(4-METIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLO-HEPTA [1,2-b] TIOFEN) PIPERIDINA (XVI).

En esta segunda alternativa (Esquema 13), se había previsto la síntesis de XX y XXI por ciclación oxidativa del piperidin derivado (XVI) con acetato mercurico en medio acético a través de la sal de iminio (LXII).

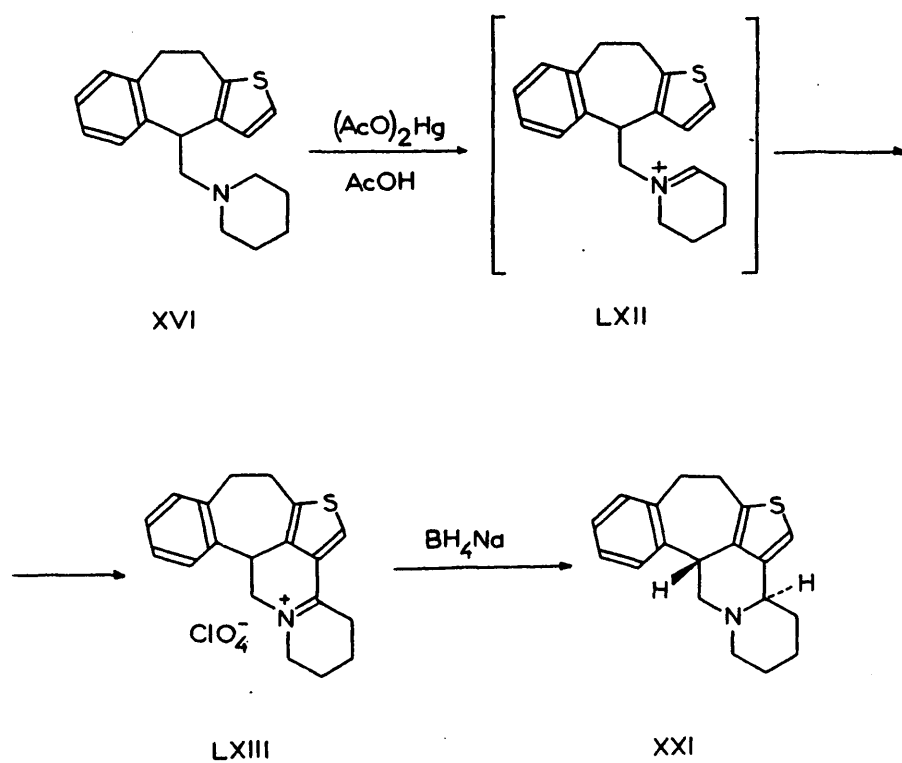
La oxidación de las aminas terciarias cíclicas por el acetato mercurico es una reacción bien conocida (93-100) que ha sido ampliamente utilizada sobre todo en la química de los alcaloides indólicos e isoquinolínicos (101-103).

Aplicada a nuestro caso, tras el fracaso de un primer en-



sayo de deshidrogenación de XVI realizado en las condiciones convencionales -ligero exceso de acetato mercurico y temperatura moderada- se adoptó el método descrito por Wenkert y Wickberg (104) que utiliza un mayor exceso del agente oxidante y una temperatura más elevada. Esta variante del método general permitió

ESQUEMA 13



efectuar la deshidrogenación de XVI en la forma esperada, obteniéndose por efecto del gran exceso de oxidante empleado, el producto hiper-oxidado (LXIII) que se aisló como perclorato y se redujo con borohidruro sódico en metanol a reflujo. También en este caso solamente se obtuvo el isómero 4a,12b-trans (XXI), si bien con rendimiento mucho menor.

### III. ESTUDIO ESTRUCTURAL

En los párrafos anteriores se dió cuenta de los dos métodos químicos que llevaron a la preparación del compuesto (XXI). A continuación se exponen los resultados alcanzados en el estudio analítico realizado para determinar su estructura.

Dos fueron los puntos clave en este estudio. En primer lugar se necesitaba comprobar si, tal como se había previsto -Parte Segunda de esta Memoria- la ciclación tanto de la hidroxiamida (XV) como del piperidin derivado (XVI) efectivamente había tenido lugar sobre la posición 3 del tiofeno y no sobre el anillo bencénico. En segundo término se precisaba conocer cuál de los dos isómeros cis (XX) o trans (XXI) se había aislado, para lo cual era necesario hacer las asignaciones configuracionales correctas en los centros 4a y 12b del producto aislado.

El primer punto se resolvió con facilidad al observar el espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) del producto obtenido (Fig. 3 ). La se-

ñal a  $\delta$ :6,7, un singlete correspondiente al protón tiofénico en posición 2, así como su integración respecto a la de los protones bencénicos (1:4), demuestran que el producto procede de la sal ciclada sobre el anillo tiofénico tal como habíamos supuesto. Además, su espectro de RMN ( $^{13}\text{C}$ ) acoplado -Parte Septima de la Memoria- así lo confirma, pues el átomo de carbono de la posición 2 del tiofeno aparece acoplado a un protón mientras que el de la posición 3 aparece como un singlete.

Mayor dificultad supuso la resolución del segundo punto ya que, como hemos visto, la asignación configuracional de los centros 4a y 12b basada en la acción selectiva de los agentes reductores (12) sobre la sal de quinolizinio (LXI) no fué posible en nuestro caso. En efecto, de forma sorprendente la reducción de LXI tanto con borohidruro sódico como con cinc y ácido clorhídrico condujo al mismo producto.

Por otro lado, este producto presenta un espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) bastante complicado a causa de la gran cantidad de protones que la molécula posee. Por comparación con los espectros de sus isómeros bencénicos (12) fué posible hacer algunas asignaciones, entre las que cabe resaltar el ya mencionado protón tiofénico, cuya señal aparece como un singlete  $\delta$ : 6,7, el protón de la posición 12b, con señal a  $\delta$ :4,6 en forma de multiplete y el protón sobre el átomo de carbono 4a que aparece a campo más alto a  $\delta$ : 2,2 también como un multiplete. Desgraciadamente y debido a la multiplicidad en ellas observada, ninguna de las dos últimas

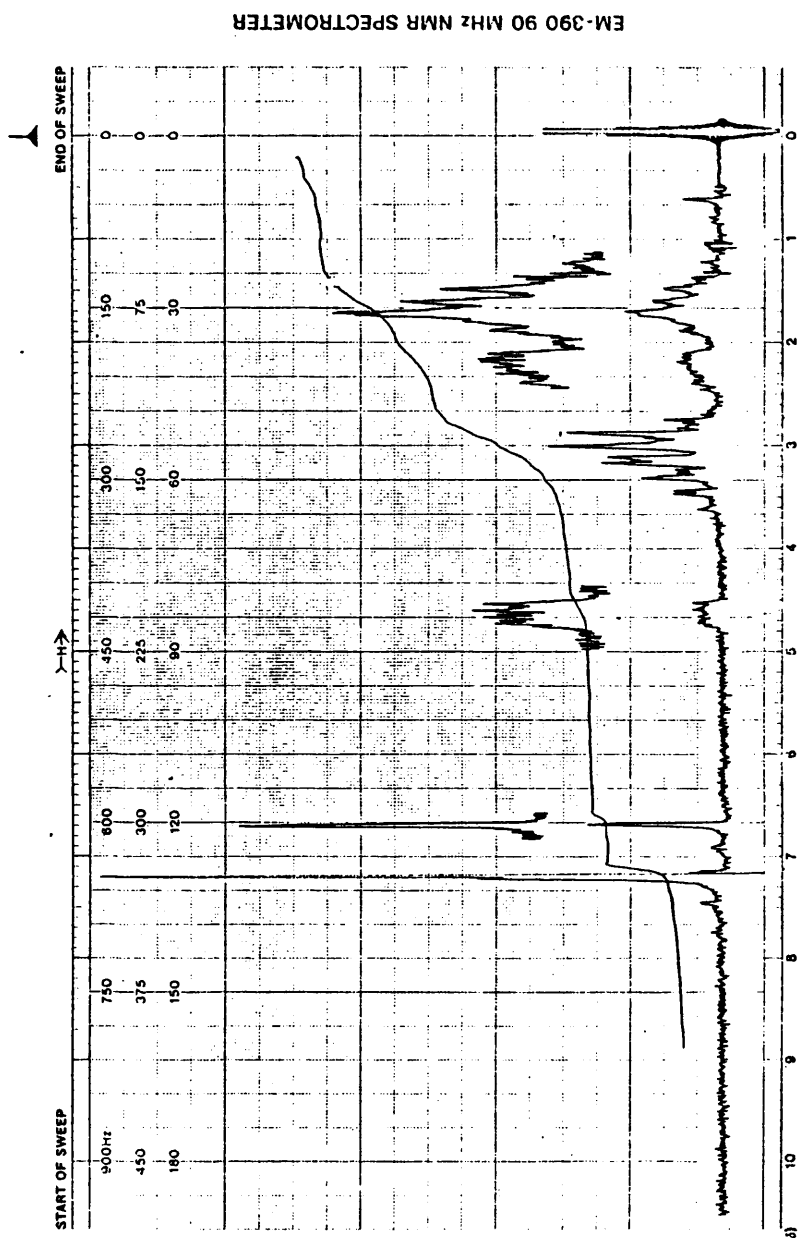


FIGURA 3. Espectro RMN ( $^1\text{H}$ ) de XXI.

señales mencionadas resultó útil para aclarar de modo directo la configuración cis o trans del compuesto obtenido. El problema hubo de solucionarse mediante el empleo en el registro del espectro de RMN ( $^1\text{H}$ ) de dicho compuesto de cantidades crecientes de una sal de un lantánido.

Es sabido (105) que las sales de los lantánidos desplazan las señales de los protones heterocíclicos nitrogenados porque se complejan con el par electrónico libre del átomo de nitrógeno. En general se cumple que la magnitud de estos desplazamientos aumenta con el incremento de la concentración de lantánido y que los protones más cercanos al punto de complejación son los más desplazados.

Utilizando el  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , [fod= 6,6,7,7,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanedionato], que desplaza las señales de los protones hacia campos débiles, pudo demostrarse que el compuesto obtenido es efectivamente el isómero 4a,12b-trans (XXI).

Tal como se aprecia en la Fig. 4, la sal de europio se compleja por el par de electrones del átomo de nitrógeno. En el caso de que fuese el isómero cis, los dos protones en 4a y 12b quedarían en el lado contrario al del  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  con lo cual los correspondientes desplazamientos apenas variarían respecto a un protón fijado con anterioridad que resultase muy poco o nada afectado por la sal. En el caso del isómero trans, el  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  quedaría del mismo lado que el protón de la posición 12b, por lo que éste debería experimentar una notable variación

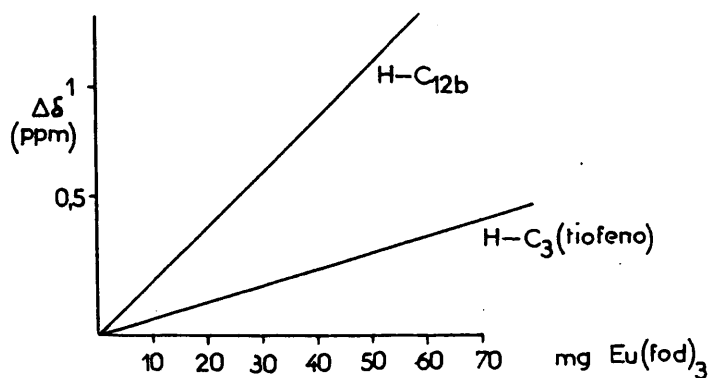
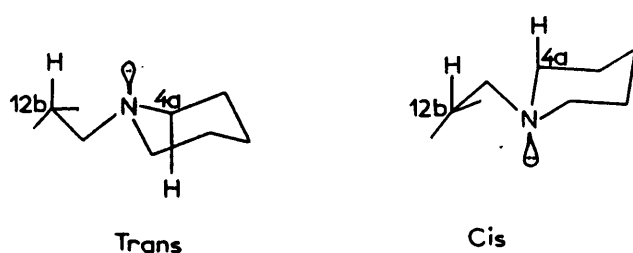
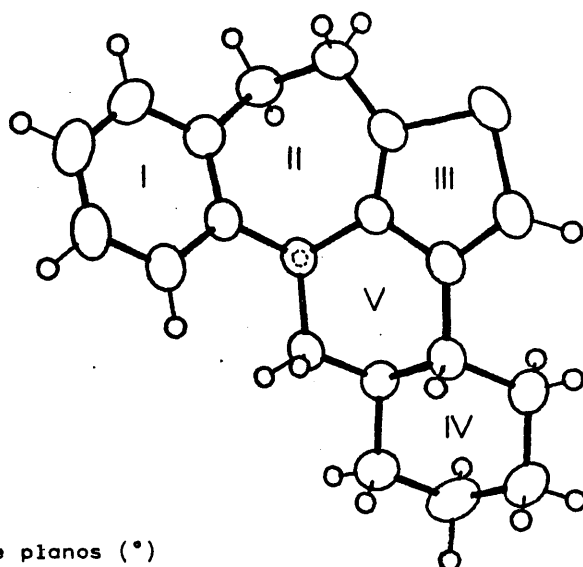


FIGURA 4.

en su desplazamiento químico.

En efecto, tomando como referencia el protón del tiofeno cuya variación en los dos isómeros debe ser la misma, se aprecia un fuerte desplazamiento de la señal del protón de la posición 12b, lo cual demuestra que el producto aislado es el isómero 4a,12b-trans (XXI).

No obstante todo lo expuesto, la determinación de la configuración absoluta de dicho compuesto por Rayos X (106) (Fig. 5) confirmó los razonamientos anteriores.



Ángulos entre planos (°)

I	y II	140,6
I	y III	128,2
I	y IV	119,9
I	y V	126,1
II	y III	17,9
II	y IV	22,2
II	y V	16,1
III	y IV	25,0
III	y V	7,0
IV	y V	18,0

**FIGURA 5.** Rayos X. Elipsoides de vibración térmica y ángulos entre planos de XXI. Las distancias interatómicas y los ángulos de enlace son los normales en este tipo de compuestos.

PARTE SEPTIMA

ESTUDIO POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CARBONO-13

DE LA (+)-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-OCTAHIDRO-

1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b]

QUINOLIZINA Y SUS PRECURSORES

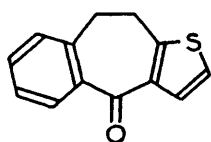


En este apartado se ha realizado un estudio de los espectros de RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de algunos productos descritos en este trabajo, que junto con los datos aportados por la bibliografía, han permitido atribuir las señales correspondientes a cada uno de los átomos de carbono de la (I)-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina (XXI) así como de sus precursores. Los principales productos implicados en este estudio figuran en el Esquema 14.

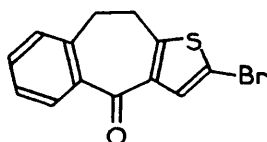
Para facilitar la localización de los átomos de carbono en estos compuestos, se ha adoptado un sistema arbitrario de numeración válido exclusivamente dentro de los límites de este Capítulo, que nada tiene que ver con el sistema habitual de nomenclatura. Este sistema arbitrario de numeración se presenta junto a la Tabla 3 sobre una estructura hipotética que engloba gráficamente a todos los productos estudiados. En dicha Tabla se incluyen las atribuciones correspondientes a cada uno de estos productos. Asimismo, en el Esquema 15 y Tabla 4 se recogen respectivamente las estructuras y asignaciones de productos cuyos espectros de RMN ( $^{13}\text{C}$ ) han sido descritos en la bibliografía (107-109), y que han resultado de gran utilidad en el presente estudio.

El espectro del compuesto A presenta como características principales la aparición del  $\text{C}_6$  (grupo carbonilo) a campo muy bajo ( $\delta$ : 187,2 ppm); y la diferenciación clara entre los carbonos aromáticos que aparecen entre 152,5-121,4 y los alifáti-

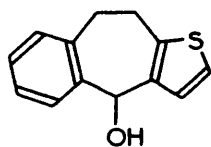
ESQUEMA 14



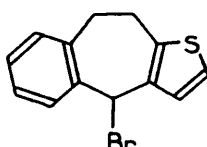
A



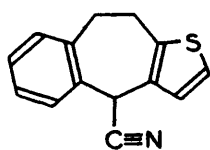
B



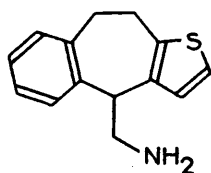
C



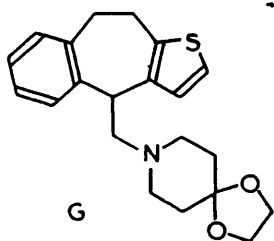
D



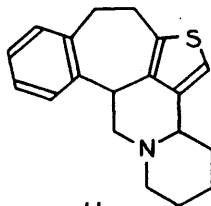
E



F

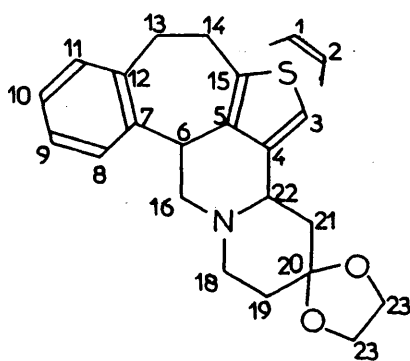


G

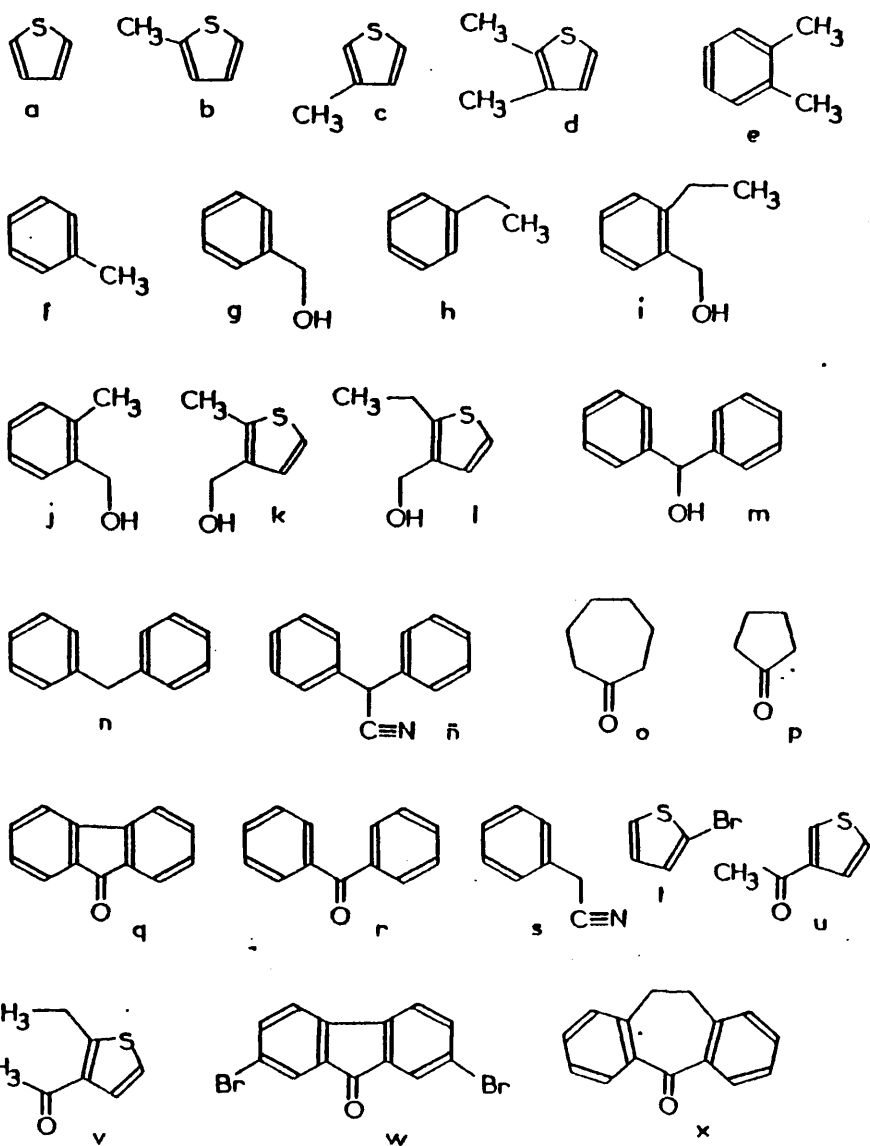


H

TABLA 3



	A	B	C	D	E	F	G	H
C <sub>3</sub>	121,4	108,3	121,5	122,2	122,5	121,1	120,4	114,0
C <sub>4</sub>	130,3	132,5	128,6	130,2	128,7	130,4	130,5	136,6
C <sub>5</sub>	138,6	139,0	139,2	138,7	138,7	137,6	136,3	141,4
C <sub>6</sub>	187,2	186,0	71,9	51,6	36,2	53,2	47,2	37,8
C <sub>7</sub>	139,4	139,1	141,8	141,1	139,4	140,1	139,8	140,9
C <sub>8</sub>	130,3	130,5	129,3	129,6	129,6	130,4	129,6	123,5
C <sub>9</sub>	126,9	127,0	126,2	126,5	126,9	126,2	126,0	126,0
C <sub>10</sub>	132,0	132,2	126,2	128,1	126,9	127,0	126,5	126,5
C <sub>11</sub>	129,0	129,1	127,8	127,8	128,0	130,0	129,4	128,5
C <sub>12</sub>	138,6	138,2	139,2	141,1	139,4	140,1	141,7	141,7
C <sub>13</sub>	35,3	35,1	31,6	32,1	31,3	33,5	33,3	31,7
C <sub>14</sub>	29,2	29,1	28,8	28,8	28,4	28,8	28,8	29,4
C <sub>15</sub>	152,4	153,7	136,9	134,7	134,8	135,3	136,9	131,7
C <sub>16</sub>	-	-	-	-	119,0	48,8	64,7	58,4
C <sub>18</sub>	-	-	-	-	-	-	63,9	56,3
C <sub>19</sub>	-	-	-	-	-	-	34,8	25,7
C <sub>20</sub>	-	-	-	-	-	-	107,0	24,2
C <sub>21</sub>	-	-	-	-	-	-	34,8	32,2
C <sub>22</sub>	-	-	-	-	-	-	63,9	63,8
C <sub>23</sub>	-	-	-	-	-	-	51,6	-



ABLA 4. Resumen de desplazamientos químicos obtenidos de la bibliografía (107, 108, 109).

Las señales correspondientes a los productos con asterisco han sido atribuidas en este trabajo.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m (*)	n	ñ (*)
1													128,6		127,5
2													128,3		128,C
3	125,6	123,4	125,0	122,8							121,6	121,6	128,6		127,5
4	127,4	127,2	129,1	128,9							126,9	126,9	126,9		128,9
5	127,4	125,7	137,1	135,4							138,6	137,4	143,5		135,8
6						21,3							76,0		42,4
C <sub>7</sub>					136,4	137,8	141,0	128,1	138,4	139,6			143,5	141,3	135,8
C <sub>8</sub>					129,9	129,3	127,3	128,5	127,9	127,9			126,9	129,0	128,9
C <sub>9</sub>					126,1	128,5	127,3	125,9	125,2	124,9			128,6	128,5	127,5
C <sub>10</sub>					126,1	125,6	127,3	128,5	127,8	127,8			128,3	126,2	128,C
C <sub>11</sub>					129,9	128,5	127,3	128,1	127,5	128,7			128,6	128,5	127,5
C <sub>12</sub>					136,4	129,3	127,3	144,1	140,7	134,4			126,9	129,0	128,9
C <sub>13</sub>															
C <sub>14</sub>															
C <sub>15</sub>	125,6	139,4	120,4	134,2							132,2	138,5			
C <sub>16</sub>															119,2

78 bis

o	p	q	r	s	t	u	v	w	x (*)
		121,1	128,0					123,2	129,0
		135,2	132,1					137,7	132,1
		129,4	128,0		112,9	127,6	125,4	122,7	126,0
		123,8	129,7		130,3	127,4	127,3	126,8	130,3
42,7	37,0	133,2	137,3		128,0	143,7	140,9	135,1	138,3
211,7	213,9			23,4					195,0
42,7	37,0	133,2	137,3	130,2				135,1	138,3
		123,8	129,7	129,0				126,8	130,3
		129,4	128,0	127,7				122,7	126,0
		135,2	132,1	127,9				137,7	132,1
		121,1	128,0	127,7				123,2	129,0
29,7	22,3	143,9	129,7	129,0				142,2	141,7
23,5									34,8
23,5									34,8
29,7	22,3	143,9	129,7		127,4	133,5	146,4	142,2	141,7
				118,0					

cos con señales a 35,3 y 29,2.

Los carbonos alifáticos de este producto, que se reducen a  $C_{13}$  y  $C_{14}$ , se atribuyeron por comparación con los equivalentes de la dibenzosuberona (X). De esta forma en X se observa una sola señal a  $\delta$ : 34,8 ppm correspondiente a la superposición de  $C_{13}$  y  $C_{14}$ . Este dato, junto con el  $\delta$ : 15,0 ppm para el  $C_{14}$  del 2-metil tiofeno (b), condujo a atribuir la señal que aparece a 35,3 ppm en el compuesto A, al carbono más cercano al anillo bencénico, es decir, al  $C_{13}$ , mientras que la más baja  $\delta$ : 29,2 correspondería al  $C_{14}$ . Esta diferenciación fue aplicada también en atribuciones posteriores.

La asignación de  $C_3$  se confirmó por comparación con el espectro del compuesto B que presentó un registro casi idéntico al de A, con la diferencia de que el efecto del átomo de bromo introducido rebajó el desplazamiento químico del  $C_3$  de 121,4 a 108,3. La atribución del resto de la molécula se realizó por analogía - con productos como la dibenzosuberona (x), benzofenona (r), cicloheptanona (o) ..., etc.

Como era de esperar los compuestos C y D solo presentan una variación apreciable en el  $C_6$ , que si en la cetona aparecía a - 187,2, en el alcohol es a 71,9 y en el bromoderivado a 51,6.

El ciano derivado E introduce una nueva señal, la correspondiente al  $C\equiv N$  ( $C_{16}$ ) a  $\delta$  : 119,0 ppm. En estos productos se completó la atribución por analogía con otros compuestos como el benzhidrol (m), difenilacetatonitrilo (ñ), alcohol bencílico (g) ..., etc.

La amina (F) posee ya parte de la estructura del producto final H, con el carbono alifático  $C_{16}$  que aparece como triplete a 48,8 ppm.

El pentaciclo H presenta un espectro muy complejo debido a la gran cantidad de carbonos alifáticos similares que posee la molécula. Para tratar de distinguirlos se sintetizó el producto G con un grupo etilen cetal sobre el  $C_{20}$ ; de esta forma se disponía de una estructura relativamente similar a la de H con carbonos alifáticos en cierta medida diferenciados.

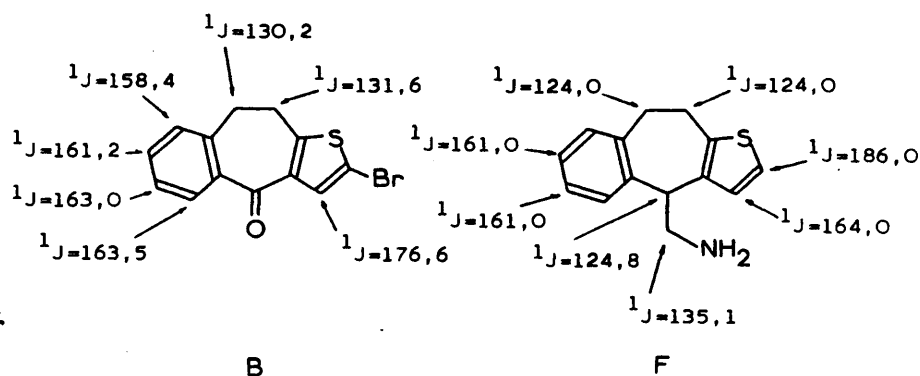
Por otra parte, la atribución de  $C_6$  se realizó obteniendo



un espectro totalmente acoplado de H mientras se irradiaba la muestra a una frecuencia aproximada de 450 MHz, frecuencia a la que resuena el protón unido a  $C_6$  en RMN ( $^1H$ ). De esta forma se suprime el acoplamiento de este carbono con su protón, y aparece  $C_6$  como singlete.

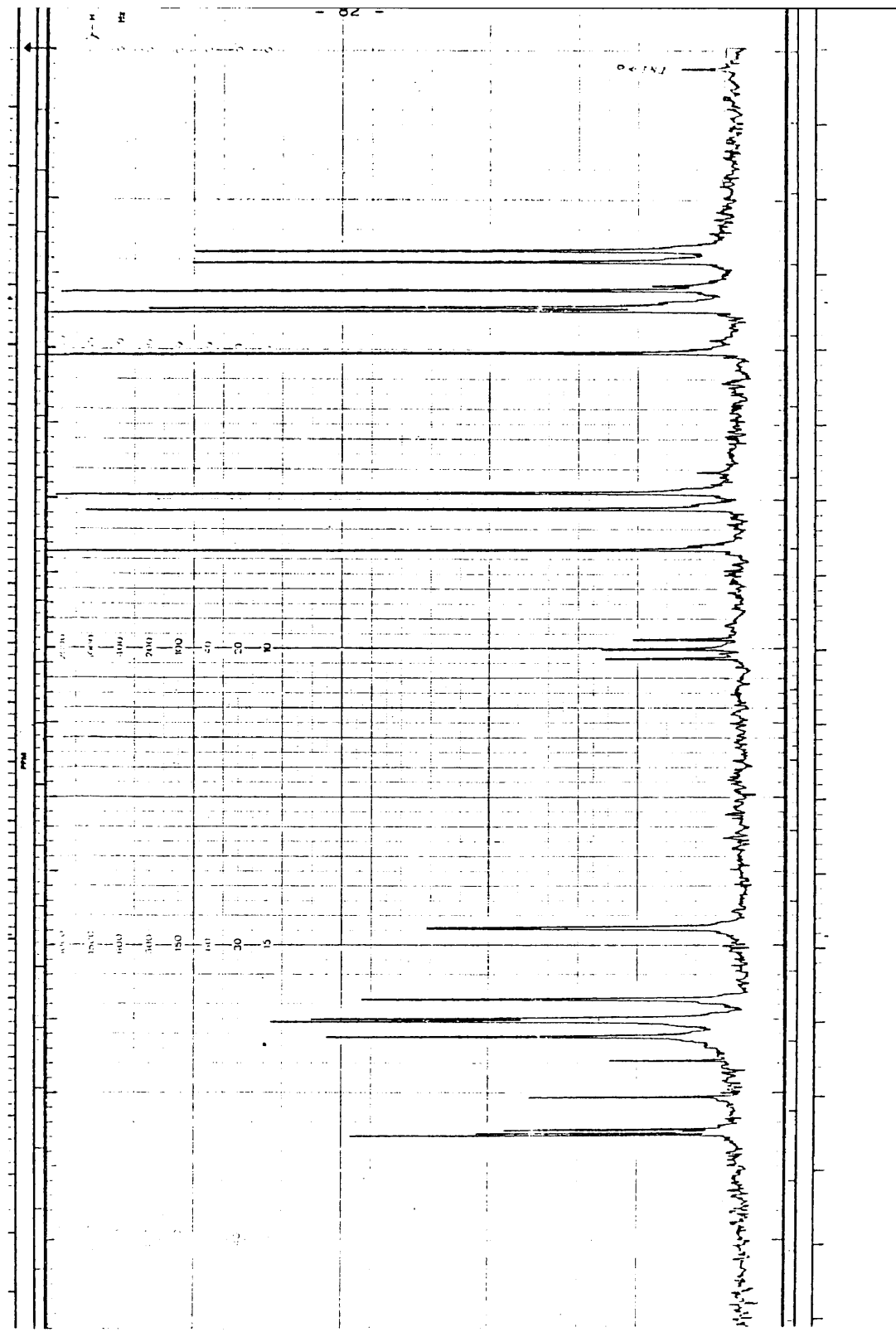
Atribuido  $C_6$ , así como los carbonos alifáticos del compuesto H, se asignaron las demás señales, que no ofrecieron variación alguna respecto a los productos anteriores.

Sobre ciertos productos se registraron los espectros acoplados, a partir de los cuales se calcularon (análisis de primer orden) las siguientes constantes de acoplamiento:



cuyos valores confirman las precedentes atribuciones de señales.

En conclusión éste trabajo ha llevado a una atribución completa de los 19 átomos de carbono de la ( $\pm$ )-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina (H).



Es nuestra intención efectuar un estudio paralelo de la taclamina (IX-X) y del butaclamol (VIII), así como la de otros isómeros tiofénicos actualmente en vías de síntesis. Se habrá logrado entonces el doble objetivo de:

- Utilizar la RMN de  $^{13}\text{C}$  para comparar las estructuras moleculares y la distribución electrónica de una serie de fármacos bioisómeros.

- Poseer un método analítico sencillo y seguro para la identificación de los diferentes metabolitos posibles.

PARTE OCTAVA

DESCRIPCION DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos y se han determinado con un bloque Gallenkamp.

Los análisis elementales se realizaron en el Laboratorio de Microanálisis del C.N.Q.O.

Los espectros IR se han obtenido con un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 457.

Los espectros de RMN ( $^1\text{H}$ ) se han registrado en espectrómetros Varian XL-100 (100 MHz), Perkin-Elmer R-12 (60 MHz) o Varian EM-390 (90 MHz) todos ellos del C.N.Q.O. En alguna ocasión se ha utilizado un espectrómetro Cameca 250 (250 MHz) perteneciente a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Marsella. Como referencias internas se han usado tetrametilsilano, hexametildisiloxano y 3-(trimetil-silyl)-propansulfonato sódico en los disolventes que se indican en cada caso.

Los espectros de RMN ( $^{13}\text{C}$ ) se han obtenido en un espectrómetro Varian XL-100 utilizando como referencia interna tetrametilsilano y como disolvente cloroformo.

Para todos los espectros de RMN los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento en cps (Hz).

Los espectros de masas se han obtenido en un espectrómetro Hitachi - Perkin-Elmer, modelo RMV-GMG, con marcador interno de masas.

Las configuraciones absolutas de algunos productos se de-

terminaron por los Doctores E. Gutierrez Puebla y A. Monje con un difractor de Rayos X automático de cuatro círculos Enraf-Nonius, Mod. CAD-4F, en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de CCQQ.

Las cromatografías en capa fina se han realizado en cromatoplasmas de 0,25 mm de gel de sílice GF<sub>254</sub> Merck. Las cromatografías preparativas en placa de 2 mm de gel de sílice PF<sub>254</sub> Merck. Las manchas se visualizaron con una lámpara de luz ultravioleta de 366 y 254 nm.

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron con gel de sílice Merck tipo 60 (70-230 mesh ASTM).

Mientras no se indique lo contrario, los productos auxiliares empleados en las reacciones que se describen a continuación fueron de procedencia comercial.

I. PREPARACION DE 9,10-DIHIIDRO-4H-4-OXO-BENZO [4,5] CICLOHEPTA  
[1,2-b] TIOFENO.

1. Cloruro de Tenilo

Una rápida corriente de ácido clorhídrico gas se pasa a través de una mezcla de 525 ml de ácido clorhídrico concentrado, - 450 ml de formaldehído al 40% y 465 ml de tiofeno con agitación y a una temperatura de 0-10°C.

Después de saturar de gas se vierte el material sobre 2 litros de agua. Se separa el aceite, y la capa acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos y el aceite se juntan, se lavan varias veces con agua y se secan sobre carbonato potásico. Se evapora el éter y por destilación a presión reducida se obtienen 373 g. (47%) P. eb.: 78-82°C a 18 mm Hg. Literatura (110).

2. 2-Tenil-diethylfosfonato

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, equipado con termómetro, refrigerante de reflujo y embudo de adición, - se calientan 158 g. (1,19 moles) de cloruro de tenilo a 150°C. Seguidamente se añaden durante 45 minutos 209 g. (1,25 moles) de trietilfosfito calentado a 140-150°C. Se continúa la calefacción a esta temperatura durante tres horas más. Por destilación a presión reducida se recogen 237 g. (85%) de aceite incoloro. P. eb.: 133-138°C a 5 mm Hg. Literatura (18).

3. Acido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico XXII

Una suspensión de 30 g. (0,55 moles) de metóxido de sódio en 60 ml de dimetilformamida pura se trata lo más rápidamente posible (15-20 minutos) con una disolución de 55 g. (0,23 moles) de 2-tienil-diethylfosfonato y 38 g. (0,25 moles) de ácido ftalaldehídico en 60 ml de dimetilformamida pura. La temperatura se mantiene entre 35 y 40°C enfriando con un baño de hielo. La disolución pardo rojiza formada se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enfría posteriormente con hielo y sal.

120 ml de agua helada se gotean en unos 30 minutos de forma que la temperatura se mantenga a 10-15°C. Se vierte sobre 2000 ml de agua helada y se trata inmediatamente con ácido clorhídrico 1 N hasta pH = 4 sin que la temperatura supere los 10°C.

Después de varias horas a 0°C se filtra el ácido cristalino. Una vez lavado con agua y secado a vacío se recrystaliza de benzeno.

Se obtienen 47 g. (85%) P.f. : 136-137°C

Espectro IR (nujol):  $1675\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Literatura (18)



4. Acido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico XXIII

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml de - capacidad, por el que se pasa una corriente de nitrógeno, se ponen 15 g. de sodio metal, 50 ml de tolueno anhidro, y se calienta en baño de aceite hasta 120°C, temperatura a la cual el sodio funde.

Se añaden cuidadosamente, con buena agitación y en 20 minutos 750 g. de mercurio. Se elimina el tolueno por destilación y el residuo todavía se calienta a 120-140°C hasta que se forme una pasta homogénea. Se deja enfriar hasta 60°C y se añade de una vez una disolución de 40 g. (0,17 moles) de ácido 2-[2-(2-tienil)-vinil]-benzoico (XXII) en 300 ml de etanol (96%) y se agita enérgicamente hasta que la reacción termine (45-60 minutos). Se decanta el mercurio y se lava dos veces con etanol.

Las disoluciones etanólicas se diluyen con 2 litros de agua. La disolución turbia resultante se trata con carbón activo, se filtra y luego, bajo buena agitación, se acidula lentamente con ácido clorhídrico concentrado. El sólido precipitado se filtra, lava con agua y seca a vacío.

Se obtienen 38 g. (95%) P.f.: 110-111° C (ciclohexano)

Espectro IR (nujol) : 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Literatura (18)

5. 9,10-Dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno XIII

En un matraz de tres bocas de fondo redondo equipado con refrigerante de reflujo, agitador mecánico y tubo de cloruro cálcico se ponen 180 g. de ácido polifosfórico y 250 ml. de xileno. La mezcla se calienta a 120-130°C mediante un baño de aceite y a continuación se introducen 43 g. (0,18 moles) de ácido 2-[2-(2-tienil)-etil]-benzoico. (XXIII). Se agita a esta temperatura durante dos horas. Pasado este tiempo se enfría y vierte sobre 1600 ml de agua helada y 40 ml de tolueno. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae dos veces con tolueno. Los extractos orgánicos se reúnen y una vez lavados con disolución saturada de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato magnésico.

Se evapora el disolvente y se destila el aceite residual a presión reducida. Se obtienen 30,5 g. (78%) de un aceite amarillento que después de un tiempo cristaliza.

P.f.: 33-34°C (éter/éter de petróleo). P. eb.: 186-188°C (1,5 mm Hg).  $n_{20}^d$  : 1,6243.

Espectro IR (entre cristales):  $1630\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,22 (sing. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 7,07 (dobl. 1H, S-C=CH, J = 5,6 cps); 7,35 (mult. 4H, benceno); 7,74 (dobl. 1H, S-CH=C, J = 5,6 cps); 8,0 (mult. 1H, benceno).

Literatura (18)

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 29,2 ( $\text{C}_{10}$ ); 35,3 ( $\text{C}_9$ ); 121,4 ( $\text{C}_2$ ); 126,9 ( $\text{C}_6$ );  
129,0 ( $\text{C}_8$ ); 130,3 ( $\text{C}_3$  y  $\text{C}_5$ ); 132,0 ( $\text{C}_7$ ); -  
138,6 ( $\text{C}_{3a}$  y  $\text{C}_{8a}$ ); 139,4 ( $\text{C}_{4a}$ ); 152,5 ( $\text{C}_{10a}$ );  
y 187,2 ( $\text{C}_4$ ).

2-Bromo-9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno

A una disolución de 25,8 g. (0,12 moles) de 9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIII) en 50 ml de ácido acético se le añade gota a gota y a 20°C una disolución de 10,2 ml de bromo en 50 ml de ácido acético. Se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente y el ácido bromhídrico formado se elimina pasando una corriente de nitrógeno.

El producto precipitado se filtra y el filtrado se concentra rindiendo más producto. Se obtienen 28,4 g. (80%).

P.f.: 89-91°C (etanol).

Literatura (18)

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 29,1 ( $\text{C}_{10}$ ); 35,1 ( $\text{C}_9$ ); 108,3 ( $\text{C}_2$ ); 127,0 ( $\text{C}_6$ ); 129,1 ( $\text{C}_8$ ); 130,5 ( $\text{C}_5$ ); 132,2 ( $\text{C}_7$ );  
132,5 ( $\text{C}_3$ ); 138,2 ( $\text{C}_{8a}$ ); 139,0 ( $\text{C}_{3a}$ ); -  
139,1 ( $\text{C}_{4a}$ ); 153,7 ( $\text{C}_{10a}$ ) y 186,0 ( $\text{C}_4$ ).

II. 4-AMINOMETIL-9,10-DIHI-DRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO.

1. 4-Hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno XXIV

4,3 g. (0,02 moles) de 9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIII) disueltos en 50 ml de etanol - absoluto se calientan a 60°C en baño de agua. 1,52 g. (0,04 moles) de borohidruro sódico se añaden en porciones sobre la disolución anterior y se mantiene la mezcla a 60°C durante dos horas.

La disolución se enfría y se vierte sobre 250-300 ml de - agua helada. El sólido blanco precipitado se filtra, lava con agua y seca a vacío. Se obtienen 4,0 g. (92%) del alcohol.

P.f.: 106-107°C (ciclohexano). (20)

Espectro IR (nujol): 3200  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 2,45 (sing. ancho 1H, OH); 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 5,86 (sing. 1H, CH); 7,1 (sing. 2H, tiofeno); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 28,8 ( $\text{C}_{10}$ ); 31,6 ( $\text{C}_9$ ); 71,9 ( $\text{C}_4$ ); 121,5 ( $\text{C}_2$ ); 126,2 ( $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ); 127,8 ( $\text{C}_8$ ); 128,6 ( $\text{C}_3$ ); 129,3 ( $\text{C}_5$ ); 136,9 ( $\text{C}_{10a}$ ); 139,2 ( $\text{C}_{3a}$  y  $\text{C}_{8a}$ ); 141,8 ( $\text{C}_{4a}$ ).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{13}H_{12}OS$ : C: 72,20; H: 5,59; S: 14,78

Encontrado . . . . . : C: 72,19; H: 5,61; S: 15,06

2. 4-Bromo-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno XXV

1,8 g. (0,0066 moles) de tribromuro de fósforo se añaden a temperatura ambiente sobre una disolución fuertemente agitada de 4,3 g. ((0,02 moles) de 4-hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXIV) en 100 ml de éter anhidro.

Inmediatamente se produce un precipitado blanco que se mantiene a 0°C durante varios días. Se filtra y lava con éter anhidro frío obteniéndose así 4,5 g. (83%) de un sólido muy inestable que se conserva en condiciones anhidras y a 0°C.

P.f.: 90-92°C (ciclohexano).

El producto es lo suficientemente puro a la cromatografía en capa fina como para ser utilizado directamente en el paso siguiente.

Espectro RMN ( $^{13}C$ ): 28,8 ( $C_{10}$ ); 32,1 ( $C_9$ ); 51,6 ( $C_4$ ); 122,2 ( $C_2$ ); 126,5 ( $C_6$ ); 127,8 ( $C_8$ ); 128,1 ( $C_7$ ); 129,6 ( $C_5$ ); 130,2 ( $C_3$ ); 134,7 ( $C_{10a}$ ); 138,7 ( $C_{3a}$ ); 141,1 ( $C_{4a}$  y  $C_{8a}$ ).

3. 4-Ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno XIV

Sobre una suspensión de 0,9 g. (0,0068 moles) de cianuro de plata en 16 ml de benceno anhidro y a temperatura ambiente, se añaden de una vez 1,4 g. (0,005 moles) de 4-bromo-9,10-dihidro-4H- benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXV).

Se mantiene una fuerte agitación durante dos horas y posteriormente se calienta a reflujo durante 12 horas.

La mezcla de reacción se enfría, se filtra el material inorgánico formado y se lava varias veces con benceno anhidro. Las disoluciones orgánicas se tratan con carbón activo y se concentran a sequedad dando un aceite viscoso de color rojo que por tratamiento con benceno y éter de petróleo cristaliza. Se obtienen 0,7 g. (70%) de unos cristales incoloros de p.f.: 113-114°C (benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (nujol):  $2250\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,0-3,5 (mult.  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 5,4 (sing. CH);  
7,15 (sing. 2 CH-Tiofeno); 7,2-7,6 (mult.  
4H, benceno).

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 28,4 ( $\text{C}_{10}$ ); 31,3 ( $\text{C}_9$ ); 36,2 ( $\text{C}_4$ ); 119,0 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  
122,5 ( $\text{C}_2$ ); 126,9 ( $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ); 128,0 ( $\text{C}_8$ ); -  
128,7 ( $\text{C}_3$ ); 129,6 ( $\text{C}_5$ ); 134,8 ( $\text{C}_{10a}$ ); 138,7  
( $\text{C}_{3a}$ ); 139,4 ( $\text{C}_{4a}$  y  $\text{C}_{8a}$ ).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{14}H_{11}NS$ : C: 74,65; H: 4,92; N: 6,21  
Encontrado . . . . . : C: 74,60; H: 5,11; N: 6,16

p-Toluensulfonil-metil-formamida

Una mezcla de 25 g. (0,14 moles) de p-toluensulfinato sódico en 70 ml de agua, 33 ml de formaldehído, 56,3 ml de formamida y 19 ml de ácido fórmico se calientan a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego con hielo y sal, y después a -20°C durante toda la noche. El sólido blanco formado se lava con agua, se disuelve en cloruro de metileno y se seca con sulfato magnésico.

Por evaporación del disolvente se recogen 13,4 g (45%).

P.f.: 106-110°C.

Literatura (111)

Tosilmetilisocianuro (TOSMIC)

En un matraz se enfría con hielo y sal a -5°C. 5,5 g. - (0,025 moles) de p-toluensulfonil-metil-formamida, 12,85 ml de 1,2-dimetoxietano, 5 ml de éter y 18 ml de trietilamina. Se añaden gota a gota 2,6 ml de oxiclورو de fósforo en 3 ml de 1,2-dimetoxietano, manteniendo la temperatura entre -5 y 0°C. Fina-

lizada la adición se agita durante 30 minutos. Se añaden seguidamente 75 ml de agua helada, se filtra el sólido formado, se la va con agua y una vez seco se disuelve en benceno. Por adición de éter de petróleo precipita un sólido. Se obtienen 4,0 g (80%).

Literatura (111).

#### Ioduro de trimetilsulfonio

Se agitan durante 24 horas 32,1 g. (0,52 moles) de sulfuro de dimetilo y 73,5 g. (0,57 moles) de ioduro de metilo. Al cabo de este tiempo se forman un sólido blanco que se recristaliza de etanol. Se obtienen 99 g. (94%).

Literatura (112).

#### Ioduro de trimetilsulfoxonio

16 g. (0,20 moles) de dimetil sulfóxido y 30 g. (0,21 moles) de ioduro de metilo se mantienen a reflujo durante 3 días. Después de filtrar el sólido precipitado, se lava con cloroformo y se recristaliza de agua. Se obtienen 33 g. (73%).

Literatura (113).



4. 4-Amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno. XXVI.

Método A

En un matraz de tres bocas de 1 litro de capacidad provisto de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, enfriado con hielo y en atmósfera inerte, se colocan 2,1 g. de hidruro de aluminio y litio suspendidos en 115 ml de éter anhidro. Se añaden en pequeñas porciones y con agitación 7,4 g. de tricloruro de aluminio. Sobre esta mezcla se adicionan gota a gota durante una hora una disolución de 11,5 g (0,05 moles) de 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIV) en 350 ml de éter seco. Finalizada la adición se refluje durante dos horas y se deja reposar a temperatura ambiente 60 horas.

Pasado este tiempo se adicionan con precaución 21 ml de ácido clorhídrico concentrado y 160 ml de agua. El éter se elimina por destilación y la parte acuosa resultante se calienta hasta la disolución total de los sólidos. Se filtra y deja enfriar cristalizando el hidrocloreuro de la amina en agujas incoloras.

Se obtienen 9 g. (70%) P.f.: 300°C (metanol/acetato de etilo).

Espectro IR (nujol):  $3400\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

Análisis (%)

Calculado para  $C_{14}H_{16}ClNS$ : C: 63,30; H: 6,02; N: 5,27; Cl: 13,33

Encontrado . . . . . : C: 63,03; H: 6,15; N: 5,26; Cl: 13,65

Picrato: P.f.: 218°C (etanol)

Análisis (%)

Calculado para  $C_{20}H_{18}N_4O_7S$ : C: 52,40; H: 3,95; N: 12,22; S: 6,98

Encontrado . . . . . : C: 52,58; H: 4,06; N: 12,22; S: 7,08

Base libre: Se obtiene tratando el hidrocloreto con hidróxido -  
sódico al 20% y extrayendo con éter. Después de lavar la fase  
etérea 2 veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico. Por  
evaporación del disolvente se obtiene la base, un aceite con una  
pérdida de masa respecto del hidrocloreto de un 14%.

Espectro RMN ( $^1H$ )( $CDCl_3$ ): 1,4 (sing. ancho 2H,  $NH_2$ ); 3,1 (mult.

4H,  $CH_2-CH_2$ ); 3,2 (dobl. 2H,  $C-CH_2-N$ ,

$J = 7,4$  cps); 4,05 (trip. 1H,  $CH-C$ ,

$J = 7,4$  cps); 6,9 (dobl. 1H,  $S-C=CH$ ,

$J = 5,4$  cps); 7,12 (dobl. 1H,  $S-CH=C$

$J = 5,4$  cps); 7,27 (sing. 4H, benceno).

Espectro RMN ( $^{13}C$ ): 28,8 ( $C_{10}$ ); 35,5 ( $C_9$ ); 48,8 ( $CH_2-N$ ); 53,2 -

( $C_4$ ); 121,1 ( $C_2$ ); 126,2 ( $C_6$ ); 127,0 ( $C_7$ ); 130,0 ( $C_8$ );

130,4 ( $C_3$  y  $C_5$ ); 135,3 ( $C_{10a}$ ); 137,6 ( $C_{3a}$ ); -

140,1 ( $C_{4a}$  y  $C_{8a}$ ).

Método B

0,8 g. (2,6 milimoles) de 4-(N-carbetoxi-aminometil)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXXII) y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado se calientan a reflujo durante 24 horas. Se filtra en caliente y el filtrado se evapora precipitando un sólido blanquecino que se lava con pequeñas porciones de agua fría y se seca a vacío.

Se obtienen 0,15 g (20%) del hidrocloreuro de iguales características al obtenido por el Método A.

III. ACILDERIVADOS DE 4-AMINOMETIL-9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5]  
CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFENO Y PRODUCTOS DE CICLACION.

1. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-  
-il-metil)- $\delta$ -hidroxivaleramida. XV.

Método A

Una mezcla de 10 g. (0,043 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofeno (XXVI) y 6 g. (0,06 moles) de  $\delta$ -valerolactona, se calientan durante 3 horas a 150°C.

Pasado este tiempo, se deja enfriar, y el aceite resultante se trata con una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo que a baja temperatura provoca la cristalización de un sólido blanco.

Se obtienen 7,0 g. (65%) de acilderivado de p.f.: 114-115°C (benceno).

Espectro IR (nujol): 3250-3450  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 3330  $\text{cm}^{-1}$  (NH);  
1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6 (mult. 4H,  $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ ); 2,1 (mult. 3H,  $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$  y OH); 3,15 (mult. 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ); 3,7 (mult. 4H,  $\text{CH}_2-\text{O}$  y  $\text{CH}_2-\text{N}$ ); 4,35 (trip. 1H,  $\text{CH}-\text{C}$ ,  $J = 8,1$  cps); 5,65 (sing. ancho 1H, NH); 6,96 (dobl. 1H,  $\text{S}-\text{C}=\text{CH}$ ,  $J = 5,4$  cps); 7,15 (dobl. 1H,  $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$ ,  $J = 5,4$  cps); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ : C: 69,27; H: 7,03; N: 4,25; S: 9,71  
Encontrado . . . . . : C: 69,07; H: 7,10; N: 4,30; S: 10,04

Método B

En un matraz de fondo redondo se colocan 10 g. (0,043 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI), 8 g. (0,05 moles) de  $\delta$ -hidroxivalerato de etilo y 10 ml de xileno. Se adapta al matraz un refrigerante de aire que permita la evaporación del etanol que vaya formándose y se calienta a reflujo de xileno.

Se sigue el curso de la reacción por cromatografía en capa fina (silicagel 254) eluyendo con acetato de etilo. Al cabo de unas 16 horas se da por terminado el ensayo.

Se evapora el disolvente y el residuo se pasa por una columna de cromatografía utilizando gel de sílice como soporte y acetato de etilo como eluyente. De esta forma se separan 7,0 g. (65%) de un sólido blanco cristalino de idénticas características que el obtenido por el método A.

#### δ-Hidroxivalerato de etilo

Sobre una disolución de 142 ml de ácido sulfúrico concentrado en 48 ml de agua enfriada a  $-5^{\circ}\text{C}$  y agitada mecánicamente, se añaden 100 g. de persulfato potásico y posteriormente 200 ml de etanol enfriado a  $-5^{\circ}\text{C}$ .

Manteniendo esta temperatura, se agregan durante una hora 20 ml de ciclopentanona en 30 ml de etanol. Se conserva la temperatura durante 15 minutos más y a continuación se agita a temperatura ambiente durante una hora.

Pasado este tiempo se diluye a dos litros con agua y la disolución se filtra, satura con sulfato amónico y extrae con éter. De los extractos se elimina el éter resultando un residuo aceitoso que se mezcla con 50 ml de etanol y 4 ml de ácido sulfúrico concentrado. Esta mezcla se refluje durante 6 horas.

Finalmente se extrae con éter y después de lavar con pequeñas porciones de agua hasta  $\text{pH} = 7$ , se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y se destila -

el aceite residual a presión reducida.

Se obtienen 16,8 g. (48%) P.eb.: 113-114°C (14 mm Hg)

Espectro IR (entre cristales): 1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 3450  $\text{cm}^{-1}$  (-OH)

Literatura (59).

2. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il  
metil)-benzamida. XXXVIII.

Sobre 2,28 g. (0,01 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-  
-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI) suspendidos en  
12 ml de hidróxido sódico al 10%, se añaden a temperatura ambien  
te 2,24 g. (0,016 moles) de cloruro de benzoilo.

Se agita la mezcla enérgicamente e inmediatamente se se-  
para un sólido blanco. Cuando la reacción ha terminado, el só-  
lido se filtra, lava varias veces con agua y seca a vacío.

Se obtienen 3,0 g. (90%) P.f.: 178-179°C (etanol)

Espectro IR (nujol): 3340  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,9 (mult. 2H,  
 $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 4,5 (mult. 1H, CH); 6,1 (mult.  
1H, NH); 7,0 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J=5,4$   
cps); 7,15 (dobl. 1H,  $\text{S-CH=C}$ ,  $J = 5,4$   
cps); 7,3 (sing. 4H, benceno); 7,6  
(mult. 5H, benceno  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$ ).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{21}H_{19}NOS$ : C: 75,68; H: 5,70; N: 4,20; S: 9,61

Encontrado . . . . . : C: 75,90; H: 5,66; N: 4,30; S: 9,70

N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il  
metil) tiobenzamida.

A una suspensión de 1,2 g. (0,0036 moles) de N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil) benzamida (XXXVIII) en 17 ml de xileno se añaden 0,27 g. (1,24 moles) de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se refluje durante 6 horas. Se enfría y por adición de éter de petróleo precipita un sólido amarillento que se filtra y lava con el mismo disolvente. Se obtienen 1,0 g. (80%) P.f.: 136-137°C (ciclohexano)

Espectro IR (nujol): 3340  $cm^{-1}$  (NH); 1525  $cm^{-1}$  (C=S)

Análisis (%)

Calculado para  $C_{21}H_{19}NS_2$ : C: 72,18; H: 5,48; N: 4,00; S: 18,31

Encontrado . . . . . : C: 72,10; H: 5,51; N: 4,23; S: 18,18



3. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil) acetamida. XXXIX.

Sobre 1,14 g. (0,005 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI) disueltos en unos 10 ml de etanol absoluto se añaden a temperatura ambiente 0,85 g. (0,008 moles) de anhídrido acético.

La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 4 horas. Se extrae con benceno, se lava con agua varias veces y, después de secar con sulfato magnésico y evaporar el disolvente, se obtiene un sólido blanco que pesa 1,0 g. (73%) de P.f.: 139-140°C (benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (nujol): 3280  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,9 (sing. 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,75 (mult. 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 4,35 (trip. 1H, CH,  $J=5,2$  cps); 5,5 (sing. ancho 1H, NH); 6,95 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J=5,4$  cps); 7,15 (dobl. 1H,  $\text{S-CH=C}$ ,  $J=5,4$  cps); 7,27 (sing. 4H. benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : C: 70,84; H: 6,27; N: 5,16

Encontrado . . . . . : C: 70,70; H: 6,32; N: 5,14

4. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il  
metil) ftalimida. XLI.

0,7 g. (0,003 moles) de 4-aminometil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI) y 0,5 g. (0,0033 moles) de anhídrido ftálico se calientan con agitación en baño de aceite a unos 135°C. A los pocos minutos de alcanzar dicha temperatura solidifica toda la masa de reacción. Se obtiene un sólido blanco 1,0 g. (88%). P.f.: 196-197°C (benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (nujol): 1705  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,8 (mult. 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 4,5 (trip. 1H, CH,  $J = 7,4$  cps); 7,1 (mult. 6H, benceno + tiofeno); 7,75 (sing. 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C=O}$ ).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  : C: 73,53; H: 4,73; N: 3,89; S: 8,91

Encontrado . . . . . : C: 73,53; H: 4,70; N: 4,11; S: 9,03

5. 4-(N-carbetoxi amino metil)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno. XXXII.

Método A

2 g. (0,009 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI) se añaden sobre una mezcla de 24 ml de 1,2-dicloroetano y 9 ml de hidróxido sódico 1 N. Se enfría exteriormente el matraz de reacción hasta alcanzar una temperatura interior de 0°C. Con fuerte agitación y a esta temperatura se añaden 1,0 g. (0,0096 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene 13 horas a temperatura ambiente. Separada la fase orgánica, se lava con agua hasta neutralidad y se seca con sulfato magnésico. Evaporando el disolvente en rotavapor se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de benceno-metanol (5:1). De esta forma se obtienen 2 g. (73%) de un sirupe de color claro no destilable que presenta una sola señal en cromatografía.

Espectro IR (entre cristales):  $3345\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1700\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ : C: 67,77; H: 6,31; N: 4,65

Encontrado . . . . . : C: 67,96; H: 6,30; N: 4,48

Método B

1,0 g. (3,5 milimoles) de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acetilazida (XXX) y 30 ml de etanol anhidro se calientan a reflujo durante 24 horas. La mezcla se filtra en caliente y el filtrado se evapora a sequedad obteniéndose 0,9 g. (85%) de un aceite viscoso de idénticas características al obtenido por el Método A.

6. N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil) formamida. XXXVII.

Método A

Una mezcla de 1 ml de ácido fórmico y 2 ml de anhídrido acético se calientan a 60°C durante 2 horas.

Sobre 2,2 g. (0,01 moles) de 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXVI) y a temperatura ambiente, se añade la mezcla anterior con agitación y se deja en reposo durante 16 horas. Al cabo de este tiempo se vierte sobre hielo picado y el precipitado resultante se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se lava varias veces con agua y seca sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente rinde un aceite viscoso que a 0°C cristaliza.

Se obtienen 1,6 g. (65%) de formilderivado de P.f.: 109-110°C (benceno/heptano).

Espectro IR (nujol):  $3370\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1660\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 2,8-4,4 (mult. 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}$ );  
5,6 (sing. ancho 1H, NH); 6,87 (dobl.  
1H, S-C=CH,  $J = 5,4$  cps); 7,04 (dobl.  
1H, S-CH=C,  $J = 5,4$  cps); 7,1-7,4 (mult.  
4H, benceno); 8,1 (sing. 1H, HC=O).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$ : C: 70,02; H: 5,87; N: 5,44; S: 12,43

Encontrado . . . . . : C: 69,98; H: 5,87; N: 5,43; S: 12,67

#### Método B

19,2 g. (0,075 moles) de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclo hepta [1,2-b] tiofen-4-il metil isocianato (XXXI) disueltos en 192 ml de 1,2-dimetoxietano, se añaden durante 15 minutos sobre una suspensión de 10,8 g. (0,28 moles) de borohidruro sódico en 100 ml de 1,2-dimetoxietano enfriada con un baño de hielo a 0°C. Se espera a que el hielo se derrita y se calienta posteriormente en baño de agua a 60°C durante 1 hora. Se deja enfriar, se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en cloroformo. Se

acidula con ácido clorhídrico 2N y se separa la fase orgánica que se lava y seca con sulfato magnésico.

Por evaporación de la disolución se obtiene un aceite que se somete a cromatografía utilizando gel de sílice como soporte y una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (1:1) como eluyente. Se obtiene una fracción inicial de 3,0 g. de un sólido que se identifica posteriormente como la N,N-Di-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta[1,2-b] tiofen-4-ilmetil) urea de p.f.: 243-244°C (etanol).

Espectro IR (nujol):  $3300\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1635\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C: 71,90; H: 5,78; N: 5,78; S: 13,22

Encontrado . . . . . : C: 71,99; H: 5,63; N: 5,63; S: 13,15

Seguidamente se recoge una segunda fracción de 13,5 g. (70%) de la formamida buscada presentando un punto de fusión, - espectro IR y análisis, idénticos al producto obtenido por el Método A.

Ester polifosfórico

150 g. de pentóxido de fósforo se añaden a una disolución de 300 ml de éter anhidro y 150 ml de cloroformo libre de etanol. La mezcla de reacción se refluje en atmósfera de nitrógeno seco durante 4 días resultando una solución clara que se concentra en rotavapor.

Se obtiene un sirupe incoloro que se mantiene 36 horas a 40°C a vacío con el fin de eliminar restos de disolvente.

Literatura (114).

7. 1,6,7,11b-Tetrahidro-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina. XVIII.

Una mezcla de 0,72 g. de N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil) formamida (XXXVII) y 20 g. de éster polifosfórico se calientan a 80°C durante 12 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 170 ml de agua helada. Se alcaliniza con hidróxido amónico y se agita con éter para extraer posteriormente con fracciones de benceno/éter al 50%. Los extractos orgánicos se reúnen, concentran y el residuo se somete a cromatografía preparativa utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-metanol en la proporción 12:1, aislando la fracción que da reacción positiva al reactivo Mayer. En la

misma solución alcohólica se transforma en picrato de P.f. 202-203°C (etanol). Se obtienen 65 mg (5%).

Espectro de Masas (m/e) : 239 ( $M^+$ )

Análisis (%)

Calculado para  $C_{21}H_{16}N_4O_7S$ : C:53,84; H: 3,44; N: 11,96; S: 6,82

Encontrado . . . . . : C:53,95; H: 3,46; N: 11,90; S: 6,69

8. 1,6,7,11b-Tetrahidro-3-fenil-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3,-hi] tieno [3,4 -c] piridina. LIII.

Una mezcla de 0,7 g. (0,002 moles) de N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil) benzamida (XXXVIII) y 20 g. de éster polifosfórico se calientan en baño de aceite a 80°C durante 12 horas. Pasado este tiempo se enfría - hasta alcanzar la temperatura ambiente, se disgrega con hidróxido amónico y extrae varias veces con eter. Los extractos orgánicos se juntan y lavan con agua hasta neutralidad. Se seca la disolución etérea con sulfato magnésico y evapora el disolvente. Se obtiene un aceite oscuro que por adición de acetato de etilo-eter de petróleo cristaliza.

Se obtienen 0,3 g. (45%) P.f.: 135-136°C (acetato de etilo-éter de petróleo).



- 113 -

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,0 (mult. 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 4,7 (mult. 1H, CH); 7,35 (mult. 4H, benceno + 1H tiofeno); 7,6 (mult. 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Espectro de Masas (m/e): 315 ( $\text{M}^+$ )

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NS}$ : C: 80,00; H: 5,39; N: 4,44

Encontrado . . . . . : C: 80,12; H: 5,36; N: 4,51

IV. DERIVADOS DE BENZOCICLOHEPTA-TIENO [3,4-c] PIRIDINA Y DE  
TIENO CICLOHEPTA [1,2,3-de] ISOQUINOLINA.

1. (Z) y (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen  
4-iliden acetato de etilo. XXXIII.

En un matraz de tres bocas de un litro de capacidad, equipado con termómetro, embudo de adición y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se introducen 13,5 g. de dispersión de hidruro sódico en aceite mineral al 55% y 190 ml de tetrahidrofurano seco.

Manteniendo una fuerte agitación y en atmósfera inerte se añaden gota a gota 75 g. de trietilfosfonacetato de forma que la temperatura no sobrepase los 30-35°C.

Se agita la mezcla durante 1 hora a 22°C y se añade en - unos 30 minutos una disolución de 32,6 g. (0,15 moles) de 9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIII) en 190 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se refluje durante 70 horas. Se enfría y se diluye hasta 3 veces su volumen con agua precipitando un sólido que se filtra y lava, una vez seco, con éter de petróleo.

Se aislan 30,0 g. (76%) de una mezcla de isómeros Z y E, que se separan por recristalización fraccionada de éter de petróleo.

De esta mezcla se obtienen 24 g. (80-85% del total) de un producto que cristaliza en agujas y da un P.f.: 106-107°C, al cual se le asignó la configuración Z en base al estudio de su espectro de RMN protónica.

Espectro IR (nujol):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (trip. 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,4\text{ cps}$ );  
3,17 (sing. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,25  
(cuadруп. 2H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $J = 7,4\text{ cps}$ );  
6,08 (sing. 1H,  $=\text{CH}$ ); 7,08 (sing. 2H, Tiofeno); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ : C: 71,83; H: 5,63; S: 11,26

Encontrado . . . . . : C: 71,69; H: 5,64; S: 11,31

En las aguas madres se aíslan 5 g. (15-20% del total) de otro producto que cristaliza en forma de prismas de P.f.: 94-95°C al que por el mismo procedimiento analítico se le asigna la configuración E.

Espectro IR (nujol):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,1 (trip. 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,4$  cps); 3,12 (sing. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,09 (cuadруп. 2H,  $-\text{CH}_2$ ,  $J = 7,4$  cps); 6,37 (sing. 1H,  $=\text{CH}$ ); 7,11 (sing. 2H, Tiafeno); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ : C: 71,83; H: 5,63; S: 11,26

Encontrado . . . . . : C: 71,87; H: 5,59; S: 11,20

Por análisis de la intensidad de las señales del espectro de resonancia protónica de la mezcla de isómeros, se confirma la distribución de rendimientos para cada uno de los mismos.

Trietil fosfonacetato

En un matraz de tres bocas provisto de embudo de adición y termómetro al que se ha adaptado un aparato de destilación se colocan 70 g. (0,42 moles) de trietilfosfito.

Se añaden gota a gota 70 g. (0,42 moles) de bromoacetato de etilo de forma que la reacción se mantenga y el bromuro de etilo que se forma, destile normalmente.

Al finalizar la reacción se calienta la mezcla a  $170^\circ\text{C}$  durante 9 horas. Se destila a vacío el trietilfosfonacetato

formado.

Se obtienen 74,5 g (80%) P.eb.: 109-110°C a 0,8 mm Hg.

Literatura (115).

2. Acido (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilidenacético. XXXIV-Z.

Una mezcla de 34 g. (0,12 moles) de (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilidenacetato de etilo (XXXIII-Z), 340 ml de etanol y 340 ml de hidróxido sódico al 10% se refluyen en baño de aceite durante 5 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se concentra a la mitad de su volumen y se acidula con ácido clorhídrico 2N. Precipita un sólido blanco que se filtra, lava con agua y seca en desecador a vacío.

Se obtienen 28 g. (90%) P.f.: 193-194°C (benceno).

Espectro IR (nujol):  $1690\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (sing. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 6,03 (sing. 1H, =CH); 7,02 (dobl. 1H, S-C=CH, J= 5,4 cps); 7,3 (mult. 4H benceno y 1H S-CH=C).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ : C: 70,31; H: 4,68; S: 12,50

Encontrado . . . . . : C: 70,26; H: 4,75; S: 12,42

3. Acido (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]  
tiofen-4-ilidenacético, XXXIV-E.

Una mezcla de 4,2 g. (0,015 moles) de (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilidenacetato de etilo (XXXIII-E), 42 ml de etanol y 42 ml de hidróxido sódico al 10%, se refluyen en baño de aceite durante 5 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se concentra a la mitad de su volumen y se acidula con ácido clorhídrico 2N. Precipita un sólido blanco que se filtra, lava con agua y seca en desecador a vacío.

Se obtienen 3,3 g. (86%) P.f.: 235-236°C (etanol)

Espectro IR (nujol):  $1690\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,08 (sing. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 6,4 (sing. 1H, =CH); 7,19 (dobl., 1H, S-C=CH, J= 5,4 cps); 7,3 (mult. 4H, benceno); 7,44 (dobl. 1H, S-CH=, J= 5,4 cps).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ : C: 70,31; H: 4,68; S: 12,50

Encontrado . . . . . : C: 70,46; H: 4,75; S: 12,38

4. (Z)-9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetilazida. LVI.

En un matraz de tres bocas provisto de termómetro, embudo de goteo y tubo de cloruro cálcico se pone una disolución de 8,2 g. (0,032 moles) de ácido (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilidenaacético (XXXIV-Z) en 200 ml de tetrahidrofurano seco y 6,2 g. (0,06 moles) de trietilamina.

A 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden, gota a gota, 5,0 g (0,044 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora. Posteriormente se enfría con una mezcla de hielo y sal a -10°C y se añade gota a gota durante 10 minutos una disolución de 2,8 g. (0,044 moles) de azida sódica en 20 ml de agua. Después de 2 horas a -10°C se añaden 90 ml de éter. La fase orgánica se separa, seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida y a temperatura ambiente obteniéndose la acilazida en forma de un aceite viscoso anaranjado que pesa 8,3 g. (92%).

Espectro IR (entre cristales):  $2145\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

La azida es lo suficientemente pura según la cromatografía como para poder emplearse en el paso siguiente.

5. (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetilazida. LV.

En un matraz de tres bocas equipado de termómetro, embudo de goteo y tubo de cloruro cálcico se pone una disolución de 8,2 g. (0,032 moles) de ácido (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilidenacético (XXXIV-E) en 200 ml de tetrahidrofurano seco y 6,2 g. (0,06 moles) de trietilamina.

A 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden gota a gota 5,0 g. (0,044 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora. Posteriormente se enfría con hielo y sal a -10°C y se añade gota a gota durante 10 minutos una disolución de 2,8 g. (0,044 moles) de azida sódica en 20 ml de agua. Después de 2 horas a -10°C se añaden 90 ml de eter. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida y a temperatura ambiente obteniéndose la acilazida como un aceite viscoso de color anaranjado de peso 8,5 g. (95%).

Espectro IR (entre cristales):  $2145\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

La azida presenta una pureza suficiente según se comprueba por cromatografía en capa fina, lo que permite su utilización en siguientes experimentos sin ningún otro tratamiento.



6. 6,7-Dihidro-2H-3-oxo-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina. LVIII.

8,1 g. (0,029 moles) de (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetilazida (LVI) se disuelven en 160 ml de benceno anhidro y se calientan a reflujo durante 2 horas. A los pocos minutos de empezar a refluir precipita un sólido blanco que se filtra, se lava varias veces con benceno y se seca a vacío.

Por sus espectros IR, RMN y análisis elemental se deduce que el producto aislado es la lactama correspondiente a la ciclación espontánea del isocianato a la posición 3 del anillo de tiofeno. Se obtienen 4,0 g. (54%) P.f.:  $>300^{\circ}\text{C}$  (dimetilformamida-agua)

Espectro IR (nujol):  $3300\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  a  $70^{\circ}\text{C}$ ): 2,9 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ );  
7,1 (mult. 6H, 4H benceno +  
1H tiofeno $_2$  + =CH); 8,5 (mult.  
1H, NH).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}$ : C: 71,15; H: 4,35; N: 5,53

Encontrado . . . . . : C: 71,20; H: 4,62; N: 5,73

7. 7,8-Dihidro-2H-3-oxo-tieno [6,7] ciclohepta [1,2,3 - de]  
isoquinolina. LVII.

8,3 g. (0,0295 moles) de (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetilazida (LV) se disuelven en 170 ml de benceno anhidro y se calientan a reflujo durante 2 horas. A los pocos minutos de empezar a refluir precipita un sólido blanco que se filtra, lava con benceno varias veces y se seca a vacío.

Por sus espectros IR, RMN y análisis elemental se deduce - que el producto aislado es la lactama correspondiente a la ciclación espontánea del isocianato por el anillo bencénico.

Se obtienen 4,6 g. (62%) P.f.:  $\geq 300^{\circ}\text{C}$  (dimetilformamida-agua)

Espectro IR (nujol):  $3300\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CD}_3$ )SO  $70^{\circ}\text{C}$ ): 2,86 (sing. ancho 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ );  
6,82 (dobl. 1H, S-C=CH,  $J=5,4$   
cps); 7,13 (sing. ancho 3H benceno, 1H tiofeno, 1H =CH); 8,3  
(mult. 1H, NH)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}$ : C: 71,15; H: 4,35; N: 5,53

Encontrado . . . . . : C: 71,08; H: 4,46; N: 5,62

V. ACIDO 9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN  
-4-IL ACETICO Y DERIVADOS.

1. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il  
malonato de dietilo. XXXV.

En un matraz de 250 ml provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico y embudo de goteo se ponen 0,6 g. (0,0127 moles) de hidruro sódico disperso en aceite mineral al 55%, suspendidos en unos 35 ml de benceno anhidro.

Sobre esta suspensión agitada se añade gota a gota una disolución de 2,0 g. (0,0127 moles) de malonato de dietilo en 7 ml de benceno anhidro. La mezcla se agita a 50°C durante 30 minutos. Pasado este tiempo se trata gota a gota con una disolución de 2,8 g. (0,01 mol) de 4-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XXV) en 30 ml de benceno anhidro. La mezcla se refluje durante 5 horas y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 8 horas.

La disolución bencénica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Eliminando el disolvente por evaporación, se obtiene un aceite que se destila a presión reducida.

Se recogen 2,7 g. (76%) P.eb.: 160-165°C (0,1 mm Hg)

Espectro IR (entre cristales):  $1730 - 1750 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ ) : 1,0 y 1,15 (2 trip. 6H, 2  $\text{CH}_3$ ); 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,1 (mult. 5H, 4H 2  $\text{CH}_2\text{-Me}$ , 1H  $\text{HC-COOEt}$ ); 4,95 (dobl. 1H,  $\text{CH-C}$ ,  $J=9,5$  cps); 6,95 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J=5,4$  cps); 7,08 (dobl. 1H,  $\text{S-CH=C}$ ,  $J=5,4$  cps); 7,27 (sing. 4H, benceno)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ : C: 67,04; H: 6,14; S: 8,93

Encontrado . . . . . : C: 66,98; H: 6,14; S: 9,00

2. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il malónico. XXXVI.

Una disolución de 12 g. (0,0335 moles) de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il malonato de dietilo (XXXV) en 100 ml de etanol se mezcla con otra disolución de 48,6 g. de hidróxido potásico en 50 ml de agua. La mezcla se -refluje durante 5 horas. Al final se evapora el alcohol y el residuo se diluye con 400 ml de agua. Se acidula con ácido clorhídrico concentrado y el ácido precipitado se filtra, lava y seca a vacío. Se obtienen 8 g. (79%) P.f.:  $175-178^\circ\text{C}$  (etanol)

Espectro IR (nujol):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{D}_2\text{O} + \text{Na}$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,05 (dobl. 1H, HC-COOH,  $J = 12\text{ cps}$ ); 4,85 (dobl. 1H, CH-C); 6,95 (dobl. 1H, S-C=CH  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,13 (dobl. 1H, S-CH=C,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,25 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : C: 63,57; H: 4,63; S: 10,59

Encontrado . . . . . : C: 63,61; H: 4,62; S: 10,48

3. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5]ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético. XVII.

Método A

En un matraz de tres bocas de un litro de capacidad equipado con agitador mecánico, embudo de goteo y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 9 g. de sodio metálico y 25 ml. de tolueno anhidro bajo atmósfera inerte. Se calienta en baño de aceite hasta que el sodio funde y se añade con buena agitación y durante 20 minutos 171 g. de mercurio.

El tolueno se elimina por destilación y la amalgama así formada se calienta todavía unos minutos más para favorecer su

homogeneizado. Se deja enfriar a 60°C y sobre ella se vierte de una vez una disolución de 18 g. (0,07 moles) de ácido (Z)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acético (XXXIV-Z) en 180 ml de etanol.

Se agita enérgicamente durante tres horas a 60°C formándose un sólido blanco. Se enfría y la suspensión del sólido en etanol se decanta de la amalgama. La suspensión se diluye con igual volumen de agua y acidifica con ácido clorhídrico recogiendo un sólido que se filtra, lava con agua y seca a vacío.

Se obtienen 16 g. (95%) P.f.: 168-169°C (benceno/heptano)

Espectro IR (nujol): 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )(acetona  $d_6$ ): 3,15 (mult. 6H,  $3\text{CH}_2$ ); 4,8 (trip. 1H, CH,  $J = 8,1$  cps); 7,02 (dobl. 1H, S-C=CH,  $J = 5,4$  cps); 7,3 (sing. ancho, 4H, benceno, y 1H, S-CH=C)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ : C: 69,76; H: 5,42; S: 12,40

Encontrado . . . . . : C: 69,58; H: 5,39; S: 12,51

Método B

En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad equipado con agitador mecánico, embudo de goteo y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 3 g. de sodio metálico y 20 ml de tolueno anhidro bajo atmósfera inerte. Se calienta en baño de aceite hasta que el sodio funde y se añade con buena agitación y durante un período de unos 5 minutos 57 g. de mercurio. El tolueno se elimina por destilación y la amalgama así formada se deja enfriar a 60°C. Cuando se alcanza esta temperatura, sobre la amalgama se vierte de una vez una disolución de 6 g. (0,023 moles) de ácido (E)-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acético (XXXIV-E) en 60 ml de etanol.

Se agita enérgicamente durante 3 horas a 60°C formándose la supuesta sal sódica del ácido reducido. Se enfría y la suspensión del sólido en etanol se decanta de la amalgama. La suspensión se diluye con igual volumen de agua y acidula con ácido clorhídrico recogiendo un sólido que se filtra, lava con agua y seca a vacío.

Se obtienen 5,1 g. (91%) de un sólido blanco de idénticas características al obtenido por el Método A.

Método C

Una mezcla de 5 g. (0,016 moles) de ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il malónico (XXXVI) 10 ml de piridina y 0,6 ml de piperidina se refluyen durante 2,5 horas. La disolución caliente se vierte sobre 50 ml de ácido clorhídrico 5 N a 90°C y con fuerte agitación. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío. Se aislan 3,9 g. (95%) de un producto de idénticas características al obtenido por métodos anteriores.

4. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acetilazida. XXX.

En un matraz de tres bocas provisto de termómetro, embudo de goteo y tubo de cloruro cálcico se pone una disolución de 30 g. (0,116 moles) de ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético (XVII) en 730 ml de tetrahidrofurano seco y 31 ml (0,218 moles) de trietilamina.

A 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden gota a gota 16 ml (0,16 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se mantiene a 0°C durante 1 hora. Posteriormente se enfría con una mezcla de hielo y sal a -10°C y se añade gota a gota durante 15 minutos una disolución de 10,4 g. (0,16 moles) de azida sódica en 73 ml de agua. Después de dos horas a -10°C se añaden 360 ml



de eter. La fase orgánica se separa, seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida y a temperatura ambiente - obteniéndose la acilazida en forma de un aceite viscoso anaranjado 32,8 g. (91%).

Espectro IR (entre cristales):  $2150\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ )

La azida tiene la pureza suficiente (cromatografía en capa fina) como para poder utilizarse en el paso siguiente sin ningún otro tratamiento.

5. 9,10-Dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metilisocianato. XXXI.

32,8 g. (0,11 moles) de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acetilazida (XXX) se disuelven en 400 ml de benceno seco y se mantiene a reflujo durante 5 horas. Se evapora el disolvente y se obtiene un aceite anaranjado que se destila a vacío.

Se obtienen 23 g (78%) P.eb.:  $150^{\circ}\text{C}$  a 0,01 mm Hg.

Espectro IR (entre cristales):  $2.270\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ )

- 130 -

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,6 (cuadруп. 2H,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ); 4,2 (trip. 1H, CH,  $J = 8,4$  cps); 6,8 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J = 5,7$  cps); 7,02 (dobl. 1H,  $\text{S-CH=}$ ,  $J = 5,7$  cps); 7,2 (sing. 4H, benceno)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ : C: 70,57; H: 5,13; N: 5,48

Encontrado . . . . . : C: 70,35; H: 5,40; N: 5,33

VI. N-(4-METIL-9,10-DIHIDRO-4H-BENZO [4,5] CICLOHEPTA [1,2-b] TIOFEN) PIPERIDINA.

1. Acido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carboxílico. XLII.

En un matraz de 500 ml se ponen 30 g. (0,13 moles) de 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno (XIV) , 49,5 g. (0,88 moles) de hidróxido potásico, 300 ml de etanol y 75 ml de agua. La mezcla se mantiene a reflujo hasta que no se desprenda más amoníaco, es decir, unas 48 horas.

Se elimina el alcohol por evaporación a vacío y el resto se trata con éter y agua para extraer la posible amida que se hubiera formado. La fase acuosa, una vez tratada con éter varias veces, se acidula con ácido clorhídrico al 20% obteniéndose un precipitado blanco correspondiente al ácido buscado. Este precipitado se filtra, lava con agua y seca en desecador a vacío.

Se obtienen 30,5 g. (96%) P.f.: 197-198°C (benceno)

Espectro IR (nujol):  $1690\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 4,86 (sing. 1H, CH); 6,8 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,0 (dobl. 1H,  $\text{S-CH=}$ ,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,2 (sing. 4H, benceno); 10,4 (sing. ancho 1H, COOH).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{14}H_{12}O_2S$ : C: 68,84; H: 4,95; S: 13,10

Encontrado . . . . . : C: 68,90; H: 5,00; S: 13,31

2. Cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo. XLIII.

Una disolución de 3,1 g. (0,026 moles) de cloruro de tio-  
nilo en 5 ml de benceno anhidro se añaden gota a gota sobre una  
disolución agitada de 3,2 g. (0,013 moles) de ácido 9,10-dihidro-  
4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carboxílico (XLII)  
en 50 ml de benceno seco.

Se calienta la mezcla a reflujo durante unas 24 horas has-  
ta que no se desprendan vapores de ácido clorhídrico. Se enfría  
y se evapora a sequedad obteniendo un sólido que se recristaliza.  
Se obtienen 2,9 g. (85%). P.f. 115-116°C (ciclohexano)

Espectro IR (nujol):  $1785\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,0 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 5,1 (sing.  
1H, CH); 6,8 (dobl. 1H, S-C=CH,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,0  
(dobl. 1H, S-CH=,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,2 (sing. 4H, ben-  
ceno).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{14}H_{11}ClOS$ : C:64,03; H:4,22; S:12,19; Cl:13,46

Encontrado . . . . . : C:64,28; H:4,44; S:12,00; Cl:13,21

3. N-(-4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina. XLIV.

Sobre una disolución agitada de 5,24 g. (0,02 moles) de cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo (XLIII) en unos 100 ml de benceno se añaden 0,5 g. de carbonato sódico anhidro y 2 ml (0,02 moles) de piperidina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con acetato de etilo y el carbonato sódico se separa por filtración. El filtrado se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, hidróxido sódico al 15% y agua hasta neutralidad, secándose posteriormente con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente dando un residuo amarillo aceitoso que con el tiempo cristaliza.

Se obtienen 4,8 g. (77%), P.f. 113-114°C (éter-éter de petróleo).

Espectro IR (nujol):  $1630\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 (mult. 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,0 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,6 (mult. 4H, 2  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 5,3 (sing. 1H, CH); 6,85 (dobl. 1H, S-C=CH,  $J = 5,4$  cps); 7,1 (dobl. 1H, S-CH=C,  $J = 5,4$  cps); 7,27 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NOS}$ : C: 73,31; H: 6,75; N: 4,50; S: 10,29

Encontrado . . . . . : C: 73,52; H: 6,70; N: 4,48; S: 10,06

N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)  
-4-piperidinan etilencetal. XLV.

Sobre una disolución agitada de 1,65 g. (6,3 milimoles) de cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo (XLIII) en unos 25 ml de benceno, se añaden 0,15 g. de carbonato sódico anhidro y 0,9 g. (6,3 milimoles) de 1,4-dioxa-8-azaspiro 4,5 decano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con acetato de etilo y el carbonato sódico se separa por filtración. El filtrado se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, hidróxido sódico al 15% y agua hasta neutralidad, secándose posteriormente con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente quedando un sólido que

se recrystaliza.

Se obtienen 1,8 g. (77%) P.f.: 165-166°C (benceno-ciclohexano)

Espectro IR (nujol):  $1625\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4 (sing. ancho 4H, 2 N-C- $\text{CH}_2$ ); 2,8 (mult. 4H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ); 3,6 (mult. 4H, 2 N- $\text{CH}_2$ ); 3,8 (sing. 4H, 2  $\text{CH}_2$ -O); 5,15 (sing. 1H, CH); 6,70 (dobl. 1H, S-C=CH, J= 5,4 cps); 6,93 (dobl. 1H, S-CH=, J= 5,4 cps); 7,1 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C: 68,27; H: 6,27; N: 3,79; S: 8,66

Encontrado . . . . . : C: 68,32; H: 6,46; N: 3,55; S: 8,77

N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]  
tiofen) morfolina. XLVI.

Sobre una disolución agitada de 1,0 g. (3,8 milimoles) de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo (XLIII) en 30 ml de benceno, se añaden 0,15 g. de carbonato sódico anhidro y 0,33 g. (3,8 milimoles) de morfolina anhidra. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con acetato de etilo y el carbonato sódico se separa por filtración. El filtrado se lava con ácido clorhídrico 2N, hidróxido sódico al 15% y agua hasta neutralidad, secándose posteriormente con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente quedando un sólido que se recristaliza.

Se obtienen 1,0 g. (90%). P.f.: 151-152°C (éter-éter de petróleo).

Espectro IR (nujol):  $1630\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 3,6 (sing. ancho 8H, 2 N- $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 5,28 (sing. 1H, CH); 6,87 (dobl. 1H, S-C=CH,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,14 (dobl. 1H, S-CH=,  $J = 5,4\text{ cps}$ ); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ : C: 69,00; H: 6,07; N: 4,47; S: 10,22  
Encontrado . . . . . : C: 68,82; H: 6,12; N: 4,30; S: 10,36



N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)-N'-metil piperazina. XLVII.

Sobre una disolución agitada de 1,3 g. (5 milimoles) de cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo (XLIII) en 30 ml de benceno, se añaden 0,15 g. de carbonato sódico anhidro y 0,5 g. (5 milimoles) de N-metil piperazina. La mezcla agitada a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluye con acetato de etilo y el carbonato sódico se separa por filtración. El filtrado se extrae con ácido clorhídrico 2N separando la fase acuosa que se lava varias veces con acetato de etilo. Se alcaliniza la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato magnésico la fase orgánica se evapora aislando un sólido que se recristaliza. Se obtienen 1,3 g. (85%). P.f. 111-112°C (éter-éter de petróleo).

Espectro IR (nujol):  $1630\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,2 (sing. ancho 3H, N-CH<sub>3</sub>, y 4H, 2 CH<sub>2</sub>-N-Me); 3,1 (mult. 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 5,3 (sing. 1H, CH); 6,86 (dobl. 1H, S-C=CH, J = 5,4 cps); 7,11 (dobl. 1H, S-CH=C, J = 5,4 cps); 7,3 (sing. 4H, benceno).

Análisis (%)

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS: C: 69,93; H: 6,74; N: 8,58; S: 9,82

Encontrado . . . . . : C: 69,89; H: 6,74; N: 8,39; S: 9,80

4. N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tioen) piperidina. XVI.

Método A

En un matraz de tres bocas' equipado de refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, enfriado con hielo y en atmósfera inerte, se colocan 0,26 g. de hidruro de litio y aluminio suspendidos en 20 ml de eter seco. Se añaden en pequeñas porciones y con agitación 0,94 g. de tricloruro de aluminio. Sobre esta mezcla se adicionan durante 15 minutos gota a gota una disolución de 2 g. (0,0064 moles) de N-(4- carboxi - 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tioen) piperidina (XLIV) en 22 ml de éter seco.

Finalizada la adición se refluje durante 2 horas y se deja reposar a temperatura ambiente 60 horas.

Pasado este tiempo se adicionan con precaución 2,32 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de agua. El éter se elimina por destilación y la parte acuosa resultante se calienta hasta la máxima disolución de los sólidos. Se filtra y deja enfriar cristalizando el hidrocloreuro.

Se obtienen 1,4 g. (73%) P.f.  $\geq 300^{\circ}\text{C}$  (agua)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNS}$ : C: 68,37; H: 7,24; N: 4,19; Cl: 10,59  
Encontrado . . . . . : C: 68,30; H: 7,37; N: 4,43; Cl: 10,87

Base libre: Se obtiene por tratamiento del hidrocloreuro con hidróxido sódico del 20% y extracción posterior con éter. La disolución etérea se seca sobre sulfato magnésico y por evaporación del disolvente se obtiene la base libre en forma de aceite. La pérdida de masa respecto al hidrocloreuro es de un 11%.

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4 (sing. ancho. 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ );  
2,5 (mult. 4H, 2  $\text{N-CH}_2$ , piperidina);  
2,9 (dobl. 2H,  $\text{C-CH}_2\text{N}$ ,  $J = 7,4$  cps);  
4,25 (trip. 1H, CH  $J = 7,4$  cps);  
6,9 (dobl. 1H,  $\text{S-C=CH}$ ,  $J = 5,4$  cps);  
7,06 (dob. 1H,  $\text{S-CH=C}$ ,  $J = 5,4$  cps);  
7,28 (sing. 4H, benceno).

#### Método B

En un matraz provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico se ponen 1,7 g. (0,0075 moles) de 4-aminometil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofeno, (XXVI), 1,7 g. (0,0075 moles) de 1,5-dibromopentano y 30 ml de acetona anhidra. La mezcla se refluje durante 24 horas y se deja enfriar. Se añaden 1,0 g (0,0075 moles) de carbonato potásico y se vuelve a refluir durante 2 días. Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve con ácido clorhídrico al 10%. Se lava con éter y la fase acuosa después de ser alcalinizada con hidróxido amónico se -

extrae con éter.

Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite viscoso que presenta las mismas características que el producto obtenido por el método anterior.

Se aislan 0,8 g. (36%).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{19}H_{23}NS$ : C: 76,76; H: 7,74; N: 4,71

Encontrado . . . . . : C: 76,89; H: 7,60; N: 4,70

N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)  
4-piperidinon etilen cetal. XLVIII.

0,5 g. (1,35 milimoles) de N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)-4-piperidinon etilen cetal (XLV) disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden gota a gota durante 15 minutos sobre una suspensión de 0,32 g. de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de tetrahidrofurano a reflujo y en atmósfera de nitrógeno. Se deja a reflujo durante 24 horas, se enfría con hielo y se trata secuencialmente con 0,32 ml de agua, 0,32 ml de hidróxido sódico al 15% y de nuevo con 0,95 ml de agua. Se filtra y se concentra el filtrado obteniéndose de esta forma un aceite que con el tiempo cristaliza.

Se obtienen 0,3 g. (63%) P.f.: 130-131°C (etanol)

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,62 (trip. 4H, 2 C- $\text{CH}_2$ -C,  $J = 5,4$  cps);  
2,55 (trip. 4H, 2  $\text{CH}_2$ -N,  $J = 5,4$  cps);  
2,92 (dobl. 2H, C- $\text{CH}_2$ -N,  $J = 7,4$  cps);  
3,1 (mult. 4H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ); 3,9 (sing. 4H,  
2  $\text{CH}_2$ -O-); 4,25 (trip. 1H, -CH-,  
 $J = 7,4$  cps); 6,92 (dobl. 1H, S-C=CH,  
 $J = 5,4$  cps); 7,07 (dobl. 1H, S-CH=C,  
 $J = 5,4$  cps); 7,27 (sing. 4H, benceno).

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 28,8 ( $\text{C}_{10}$ ); 33,3 ( $\text{C}_9$ ); 34,8 (2  $\text{C}_3$  piperidin);  
47,2 ( $\text{C}_4$ ); 51,6 (2  $\text{CH}_2$ -O); 63,9 (2  $\text{C}_2$  pipe-  
ridin); 64,7 ( $\text{C}_{\text{CH}_2-\text{C}_4}$ ); 107,0 ( $\text{C}_4$  piperidin);  
120,4 ( $\text{C}_2$ ); 126,0 ( $\text{C}_6$ ); 126,5 ( $\text{C}_7$ ); 129,4  
( $\text{C}_8$ ); 129,6 ( $\text{C}_5$ ); 130,5 ( $\text{C}_3$ ); 136,3 ( $\text{C}_{3a}$ );  
136,9 ( $\text{C}_{10a}$ ); 139,8 ( $\text{C}_{4a}$ ); 141,7 ( $\text{C}_{8a}$ ).

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  S: C: 70,96; H: 7,09; N: 3,94; S: 9,00

Encontrado . . . . . : C: 71,18; H: 7,31; N: 3,74; S: 9,12

N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)  
morfolina. XLIX.

0,6 g. (1,9 milimoles) de N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen) morfolina (XLVI) en 20 ml de tetrahydrofurano seco, se añaden gota a gota durante 15 minutos sobre una suspensión de 0,32 g. de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro a reflujo y en atmósfera de nitrógeno. Se deja a reflujo 24 horas, se enfría y se trata secuencialmente con 0,32 ml de agua, 0,32 ml de hidróxido sódico al 15% y de nuevo con 0,95 ml de agua. Se filtra y se concentra el filtrado obteniendo la base libre que se caracteriza como hidrocloruro. Este se prepara burbujeando ácido clorhídrico gas a través de una disolución de la amina en éter seco. Se filtra el sólido formado y se seca a vacío. Se obtienen 0,5 g. (75%). P.f.: 250°C (carboniza) (cloroformo-éter de petróleo).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{18}H_{22}ClNOS$ : C: 64,38; H: 6,55; N: 4,17; Cl: 10,58  
Encontrado . . . . . : C: 64,18; H: 6,62; N: 4,11; Cl: 10,54

N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)

N'-metilpiperazina. L.

O,7 g. (2,2 milimoles) de N-(4-carboxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen)-N'-metil piperazina (XLVII) en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden gota a gota durante 15 minutos sobre una suspensión de O,32 g. de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro a reflujo y en atmósfera de nitrógeno. Se deja a reflujo 24 horas. Pasada este tiempo se enfría y se trata secuencialmente con O,32 ml de agua, O,32 ml de hidróxido sódico al 15% y de nuevo con O,95 ml de agua. Se filtra y se concentra el filtrado obteniendo la base libre en forma de un aceite que se caracteriza como dihidrocloruro. Este se prepara burbujeando ácido clorhídrico gas a través de una disolución de la amina en éter seco. Se filtra el sólido formado que es ligeramente higroscópico y se conserva en desecador a vacío.

Se obtienen O,5 g. (60%) P.f.: 250°C (carboniza)(etanol-éter de petróleo).

Análisis (%)

Calculado para  $C_{19}H_{26}Cl_2N_2S$ : C: 59,22; H: 6,75; N:7,27; Cl: 18,44

Encontrado . . . . . : C: 59,14; H: 6,61; N:7,30; Cl: 18,29

VII. ( $\pm$ )-(4a-12b-TRANS)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-OCTAHIDRO-1H-TIENO [3,4,5-fg] BENZO [1,2] CICLOHEPTA [4,3-b] QUINOLIZINA.

1. Cloruro de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio. LXI.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad equipado con refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se colocan 2 g. (0,006 moles) de N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-ilmetil)- $\delta$ -hidroxivaleramida (XV) 2,6 g. (0,013 moles) de pentacloruro de fósforo y 40 ml de tolueno seco.

La mezcla se calienta en baño de aceite siguiéndose la reacción por cromatografía en capa fina (silicagel 254) utilizando como eluyente acetato de etilo.

Al cabo de 30 minutos la temperatura alcanzada es de 50°C, ha desaparecido el producto de partida y la mezcla es homogénea comprobando por cromatografía la presencia de un producto de Rf = 0,8.

Al cumplirse 1 hora del comienzo de la reacción la temperatura es de 80°C, se ha separado un aceite oscuro y la cromatografía muestra la desaparición del producto anterior así como la presencia de un segundo producto de Rf = 0,5. Se mantiene la calefacción a esta temperatura durante 12 horas. El aceite precipitado se decanta y se lava varias veces con éter de petróleo.



El residuo se extrae con benceno, se lava varias veces con hidróxido sódico al 10% y posteriormente con agua. La disolución benecénica se seca sobre sulfato magnésico.

Esta misma solución una vez separada del sulfato magnésico se somete a reflujo durante 1 hora en el transcurso de la cual precipita un sólido blanquecino que se aísla por filtración y se conserva en desecador a vacío.

Se obtienen 0,5 g. (30%). Debido a su inestabilidad se utiliza este producto sin más purificación en el siguiente paso.

2. Perclorato de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio. LXIII.

Una mezcla de 4 g. (13,4 milimoles) de N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina (XVI), 20 g. (67,0 milimoles) de acetato mercurico y 160 ml de una disolución de ácido acético al 5% se calientan a 80-90°C en baño de aceite durante 24 horas. El precipitado de acetato mercurioso formado se separa por filtración, y el filtrado se satura con ácido sulfhídrico con el fin de precipitar el catión mercurico no reducido.

Se filtra o centrifuga y la disolución, limpia de sulfuro mercurico se acidula con ácido perclórico al 60% precipitando instantáneamente un sólido blanco que se seca a vacío.

Se obtienen 1,7 g. (32%). El producto es muy inestable y se utiliza en el siguiente paso sin más purificación.

3. (±)-(4a-12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-Octahidro-1H-tieno  
[3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina. XXI.

Método A

A una disolución de 0,6 g. (0,002 moles) de cloruro de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro-tieno [3,4,5,-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio (LXI) en 30 ml de metanol, se añaden en pequeñas porciones y con agitación 0,32 g. (0,008 moles) de borohidruro sódico. La mezcla se mantiene a reflujo durante 1 hora.

Se evapora el disolvente casi a sequedad y el residuo se trata con agua precipitando un sólido blanco que se extrae con éter y se seca posteriormente sobre sulfato sódico. Se evapora el éter quedando un aceite amarillento que por tratamiento con benceno y éter de petróleo cristaliza. Se obtienen 0,4 g. (80%) de unos cristales incoloros de p.f. 148-149°C (éter de petróleo).

Espectro RMN ( $^1\text{H}$ )( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6 (mult. 6H,  $\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ );  
2,2 (mult. 1H, N-CH); 3,1 (mult. 4H,  
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , 4H  $2\text{CH}_2-\text{N}$ ); 4,6 (mult. 1H,  
CH); 6,7 (sing. 1H, tiofeno); 7,2  
(sing. 4H, benceno).

Espectro RMN ( $^{13}\text{C}$ ): 24,2 ( $\text{C}_3$ ); 25,7 ( $\text{C}_2$ ); 29,4 ( $\text{C}_7$ ); 31,7 ( $\text{C}_8$ );  
32,2 ( $\text{C}_4$ ); 37,8 ( $\text{C}_{12\text{b}}$ ); 56,3 ( $\text{C}_1$ ); 58,4 ( $\text{C}_{13}$ );  
63,8 ( $\text{C}_{4\text{a}}$ ); 114,0 ( $\text{C}_5$ ); 123,5 ( $\text{C}_{12}$ ); 126,0  
( $\text{C}_{11}$ ); 126,5 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,5 ( $\text{C}_9$ ); 131,7 ( $\text{C}_{6\text{a}}$ );  
136,6 ( $\text{C}_{4\text{b}}$ ); 140,9 ( $\text{C}_{12\text{a}}$ ); 141,4 ( $\text{C}_{12\text{c}}$ ); y  
141,7 ( $\text{C}_{8\text{a}}$ ).

Espectro de masas (m/e): 295 ( $\text{M}^+$ )

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NS}$ : C: 77,25; H: 7,16; N: 4,74

Encontrado . . . . . : C: 77,09; H: 6,88; N: 4,58

Hidrocloreuro p.f: 200°C (carboniza) (etanol)

Análisis (%)

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNS}$ : C:68,77; H:6,63; N:4,22; Cl:10,70

Encontrado . . . . . : C:68,70; H:6,66; N:4,19; Cl:10,53

Método B

Una suspensión de 1,8 g. (0,006 moles) de cloruro de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio (LXI) , 4 g. de cinc pulverizado en 150 ml de etanol y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agita y calienta en baño de agua durante 1 hora. El etanol se separa por evaporación, el resto de la mezcla se hace alcalino con hidróxido amónico y se extrae con benceno. Después de lavar con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a sequedad. De esta forma se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en capa fina preparativa. Se obtienen 1,1 g (62%) y resulta ser idéntico al obtenido por el Método A.

Método C

0,9 g. (2,3 milimoles) de perclorato de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio (LXIII) se disuelven en 200 ml de metanol. Sobre esta disolución se añaden en pequeñas porciones 0,5 g. (9,4 milimoles) de borohidruro sódico y se mantiene la mezcla a reflujo durante 1 hora. Pasado este tiempo se evapora casi a sequedad y se vierte sobre agua dando un precipitado blanco que se extrae posteriormente con éter. Se separa la fase etérea, se lava con agua hasta neutralidad y se seca con sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtienen 0,11 g. (17%) de un producto de idéntico punto de fusión, Rf y análisis que el obtenido por los Métodos A y B.

## CONCLUSIONES

En esta Memoria se describe la síntesis y caracterización de compuestos tri, tetra y pentacíclicos derivados del benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno que han dado lugar, a través de una gran variedad de reacciones a la (+)-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina (QM-7184), isómero tiofénico de un grupo de agentes neurolépticos cuyo representante más destacado es el Butaclamol.

El desarrollo de este tema de investigación ha permitido establecer las siguientes conclusiones:

1. De todos los reactivos ensayados en la halogenación del 4-hidroxi-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno, solo el tribromuro de fósforo en éter anhidro y a temperatura ambiente resultó adecuado para obtener el 4-bromoderivado correspondiente con un rendimiento del 83%. La gran inestabilidad de este compuesto obligó a que su caracterización se realizara exclusivamente por RMN ( $^{13}\text{C}$ ).

2. Los métodos generales de obtención del 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno a partir de la correspondiente cetona, alcohol ó bromoderivado, así como el empleo de reactivos muy recientes de probada eficacia como el tosilmetil isocianuro (TOSMIC) ó los éteres corona, no dieron los resultados esperados. Solamente el cianuro de plata suspendido

en benceno a reflujo fué capaz de sustituir el átomo de bromo por el grupo ciano con un rendimiento del 70%.

3. Se ha sintetizado el 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno por dos procedimientos radicalmente distintos. Estos son:

- I - Reducción del 4-ciano derivado con una mezcla equimolecular de hidruro de litio y aluminio - tricloruro de aluminio en éter anhidro.
- II - Hidrólisis ácida del carbamoil-derivado correspondiente, preparado a su vez por reacción de Curtius del ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético.

En ambos casos se aisló la amina como hidrocloreuro, siendo el primer método más adecuado por su mejor rendimiento y menor número de etapas de síntesis.

4. Ha podido comprobarse la buena reactividad del 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno, - frente a un gran número de agentes acilantes, formando las amidas e imidas correspondientes con rendimientos que oscilaron - entre 65 y 90%.

La acilación con  $\delta$ -valerolactona o con  $\delta$ -hidroxivalerato de etilo condujo con igual rendimiento a la N-(9,10-dihi-

dro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-il metil)-  $\delta$ -hidroxivaleramida, precursor de la isoquinolina pentacíclica final.

5. Se ha demostrado que las amidas obtenidas por acilación de la 4-amino-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno no se ciclodeshidratan con los reactivos y en las condiciones habituales. Solamente el empleo del ester poli fosfórico permitió la obtención en algunos casos de las tieno-piridinas correspondientes, aunque con unos rendimientos que imposibilitan la utilización de esta reacción en procesos posteriores.

6. Por hidrólisis alcalina del 4-ciano-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofeno y posterior halogenación del ácido formado con cloruro de tionilo, se aisló el cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-carbonylo con un buen rendimiento global.

7. Mediante dos procedimientos diferentes se ha sintetizado la N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen) piperidina que era otro precursor inmediato en la síntesis de los pentaciclos finales.

Estos procedimientos fueron:



- I - Doble alquilación de la 4-amino metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno con 1,5-dibromopentano en acetona anhidra a reflujo.
- II - Reacción del cloruro de 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-carbonilo con piperidina y posterior reducción de la amida formada con una mezcla de hidruro de litio y aluminio - tricloruro de aluminio.

De los dos métodos, éste último fué el más adecuado, no sólo por sus buenos rendimientos (73-85%) sino porque permitió la preparación de una serie de aminas cíclicas de gran interés en el desarrollo de otros aspectos de este trabajo.

8. Por condensación entre el 9,10-dihidro-4H-4-oxo-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno y el trietilfosfonacetato, se obtuvieron dos ésteres isómeros Z y E en proporción 4:1 que fueron separados y caracterizados.

Tanto el Z como el E - 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acetato de etilo fueron hidrolizados a sus respectivos ácidos carboxílicos con rendimientos prácticamente cuantitativos.

9. La reacción independiente de los ácidos (Z) y (E) - 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-iliden acéticos con azida sódica, condujo a sus respectivas Z y E acil acidas, que a través de sus isocianatos correspondientes se transformaron en la 6,7-dihidro-2H-3-oxo-benzo [1,2] ciclohepta [1,2,3-hi] tieno [3,4-c] piridina y 7,8-dihidro-2H-3-oxo-tieno [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] isoquinolina, respectivamente.

El estudio minucioso de los espectros de RMN ( $^1\text{H}$ ) de estas lactamas permite la atribución configuracional de todos los isómeros precedentes.

10. Se ha sintetizado el ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b]tiofen-4-il acético por dos procedimientos distintos:

I - Reacción del 4-bromo-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofeno con malonato de dietilo seguida de hidrólisis y posterior descarboxilación del ácido malónico formado.

II - Reducción con amalgama de sodio del ácido Z ó E - iliden acético, o de la mezcla de ambos.

Los dos métodos ofrecieron buenos rendimientos globales, si bien el segundo, al prescindir del 4-bromo derivado -producto muy inestable- resultó más cómodo y seguro.

11. Se ha obtenido la N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil) formamida por reducción con borohidruro sódico del 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil isocianato.

Este se preparó por reacción del ácido 9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il acético con azida sódica y posterior calentamiento en benceno a reflujo.

12. Mediante una doble ciclación llevada a cabo en presencia de pentacloruro de fósforo y en unas condiciones muy concretas, la N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil)- $\delta$ -hidroxivaleramida, se transformó en el cloruro de 1,2,3,4,7,8,12b,13-octahidro-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizinio, que a su vez fué reducido con borohidruro sódico ó cinc y ácido clorhídrico a la ( $\pm$ )-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina con un rendimiento global moderado.

13. Se ha podido demostrar que la ( $\pm$ )-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina se obtiene también por ciclación oxidativa de la N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina con acetato mercurico en ácido acético diluído.

14. Tanto por la ruta de la doble ciclación de la N-(9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen-4-il metil)  $\delta$ -hidroxivaleráamida, como por la ciclación oxidativa de la N-(4-metil-9,10-dihidro-4H-benzo [4,5] ciclohepta [1,2-b] tiofen) piperidina se detecta y aísla exclusivamente el isómero trans. Esto implica que la formación del isómero cis, en el caso de llevarse a cabo, se encuentra muy desfavorecida.

El hecho de que ambas ciclaciones se haya efectuado por la posición 3 del tiofeno, demuestra, una vez más, la mayor reactividad de este anillo frente al bencénico en este tipo de reacciones.

15. El estudio por RMN ( $^{13}\text{C}$ ) de la (+)-(4a,12b-trans)-2,3,4,4a,7,8,12b,13-octahidro-1H-tieno [3,4,5-fg] benzo [1,2] ciclohepta [4,3-b] quinolizina, ha permitido atribuir las señales de sus diecinueve átomos de carbono.

Mediante estas atribuciones se podrá disponer de un método analítico muy interesante para la identificación de metabolitos o productos estructuralmente afines en trabajos posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. R. MADROÑERO. "Química Médica. Métodos fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos". 1ª Ed. Alhambra, Madrid (1980) pág. 211 y siguientes.
2. T. CHARPENTIER. Patente U.S. 2.519.886 (1950) y Patente U.S. 2.530.451 (1950).
3. S. COURVOISIER, J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY, y P. KOETCHET. Arch. Int. Pharmacodyn., 92, 305 (1952).
4. J. DELAY, T. DENIKER y J.M. HARL, Ann. Med. Psychol., France, 110, 112 (1952).  
M.E. JARVIK en "The Pharmacological Basis of Therapeutics". L.S. Goodman y A. Gilman, eds. McMillan, Nueva York (1965) Cap. 12.  
E.F. DOMINO, R.D. HUDSON y G. ZOGRIFI en "Drugs Affecting the Central Nervous System. A. Burger, ed. Vol. 2. Dekker. Nueva York (1968).
5. C.L. ZIRKLE y K. KAISER. "Antipsychotic Agents", publicada en Medicinal Chemistry, A. Burger, ed., Vol. II. Cap. 54 Wiley-Interscience, Nueva York (1970).
6. F.T. BRUDERLEIN, L.G. HUMBER y K. VOITH. J. Med. Chem., 18, 185 (1975).
7. L.G. HUMBER, F.T. BRUDERLEIN y K. VOITH. Molec. Pharmacol., 11, 833 (1975).
8. R.J. MILLER, A.S. HORN y L.L. IVERSEN. Molec. Pharmacol., 10, 759 (1974).
9. W. LIPPMAN, T. PUGSLEY y J. MERKER., Life Sci., 16, 213 (1975)

10. R.J. MILLER, A.S. HORN y L.L. IVERSEN., J. Pharm, Pharmacol., 27, 212 (1975).
11. J. GRIESEKE., Acta Crystallogr. B29, 1785 (1973).
12. F.T. BRUDERLEIN, L.G. HUMBER y K. PELTZ. Lan. J. Chem. 52, 2119 (1974).
13. K. VOITH y F. HERR., Fith Intern. Congress on Pharmacol. Abstr. 1457, 243 (1972).
14. L.G. HUMBER, M.A. DAVIS, R.A. THOMAS, R. OTSON y J.R. WATSON., J. Het. Chem. 3, 247 (1966).
15. L.G. HUMBER, N. SIDERIDIŞ, A. ASSELIN y F.T. BRUDERLEIN J. Med. Chem. 21, 1225 (1978).
16. A. PHILIPP, L.G. HUMBER y K. VOITH., J. Med. Chem. 22, 768 (1979).
17. F.B. DEANS y C. EABORN, J. Chem. Soc. 2303 (1959)
18. J.M. BASTIAN, A. EBNÖTHER, E. JUCKER, E. RISSI y A.P. STOLL., Helv. Chim. Acta 49 (1), 214 (1966).
19. Patente Suiza nº 545, 303 (1974), H. BUETTIKER, Sandoz C.A. 80, 95719e.  
Id. 64 715b.
20. Patente francesa nº 151 1807, E. JUCKER, A. EBNÖTHER y J.M. BASTIAN. Sandoz. C.A. 70, 115028c.  
Id. 71, 3264r Patente Francesa nº 1509723. E. JUCKER, A. EBNÖTHER y J.M. BASTIAN. Sandoz.

21. J. GOOTJES, A.B.H. FUNCKE y W.T. NAUTA., *Arzneim. Forsch.*, 19, 1936 (1969).
22. W.F. GANNOR y H.O. HOUSE. *Org. Synthesis* 40, 14 (1960)
23. C.R. ELLEFSON y J.W. CUSIE., *J. Med. Chem.* 19, (9), 1161 (1976).
24. E.E. REID, R.J. RUHOFF y R.E. BURNETT., *Org. Syn. Coll.* Vol. 2, 246 (1943)
25. F.C. WHITMORE , R.W. SCHIESSLER, C.S. ROWLAND y J.N. COSBY *J. Am. Chem. Soc.* 69, 235 (1947)
26. M. RAJSNER, J. METYSOVA y M. PROTIVA., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 34, 468 (1969)
27. J.P.H. VERHEYDEN, y J.G. MOFFAT., *J. Org. Chem.* 37, 2289 (1972)
28. J.P.H. VERHEYDEN, y J.G. MOFFAT., *J. Org. Chem.* 35, 2319 (1970), y referencias citadas.
29. M.A. DAVIS, O. STANLEY, J. WINTHROP, J. STEWART, F.A. SUNA-KARA y F. HERR., *J. Med. Chem.* 6, 251 (1963).
30. R.C. FUSON, A.J. RACHLIN., *J. Am. Chem. Soc.* 64, 1567 (1942)
31. M.S. NEWMAN, y H. BODEN., *J. Org. Chem.* 26, 2525 (1961)
32. C.J. PEDERSEN., *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2495 y 7017 (1967)
33. G.W. GOKEL y H.D. DURST., *Synthesis*, 168 (1976)
34. R. BALTZLY y E. LORZ., *Patente U.S.A. n° 2.956.063* (1960)



35. O.H. OLDENZIEL, D. VANLEUSEN y A.M. VANLEUSEN., J. Org. Chem. 42 (19), 3114 (1977).
36. O.H. OLDENZIEL y A.M. VANLEUSEN., Tetrahedron Lett. 1957 (1973).
37. O.H. OLDENZIEL, y A.M. VANLEUSEN., Synth. Commun 281 (1972).
38. D.T. MOWRY., Chem. Rev. 42, 231 (1948)
39. E.J. RAUCKMAN, G.M. ROSEN y M.B. ABOU-DONIA., J. Org. Chem. 41, 564 (1976)
40. J.R. BULL y A. TUINMAN., Tetrahedron, 31, 2151 (1975).
41. S. KISHIMOTO, S. NOGUCHI., Japan Kokai 75, 59.359 (C.A. 83, 131366k (1975)).
42. R.W. FREERKSEN, D.S. WATT., Synth. Commun., 6, 447 (1976)
43. T. SASAKI, S. EGUCHI y M. MIZUTANI., Tetrahedron Lett. 2685 (1975)
44. M.L. RAGGIO y D.S. WATT., J. Org. Chem. 41, 1873 (1976)
45. G. BÜCHI, D. BERTHET, R. DECORZANT, A. GRIEDER y A. HAUSER J. Org. Chem. 41, 3208 (1976)
46. K. ACKERMANN, J. CHAPRIS, D.E. HORNING, G. LACASSE y J.M. MUCHOWSKI., Can. J. Chem. 47, 4327 (1969).
47. S. CACCHI, L. LAGLIOTI y G. PAOLUCCI., Chem. Ind. 213 (1972)
48. F.E. ZIEGLER y P.A. WENDER., J. Am. Chem. Soc. 93, 4318 (1971)

49. R.F. NYSTROM., J. Am. Chem. Soc. 77, 2544 (1955) y 81, 610 (1959).
50. P.A.S. SMITH., Organic Reactions. Vol. III. p. 337. John Wiley & Sons, Inc. London, 1947.
51. H. FISCHER y S. WAIBEL., Ann. 512, 195 (1934)
52. J. BARKDOLL y T. ROSS., J. Am. Chem. Soc. 66, 951 (1944)
53. R. MANSKE., J. Am. Chem. Soc. 51, 1202 (1929).
54. C. KAISER y J. WEINSTOCK. Org. Synt. 51, 48 (1971)
55. V. VALENTA, F. KVIS, I. NEUCEC y M. PROTIVA., Collect. Czechoslov. Chem. Commun., 44, 2689 (1979). C.A. 92: 128698 (1980)
56. C.A. BUEHLER y D.E. PEARSON "Survey of Organic Syntheses" Wiley-Interscience, New York, 1970, pag. 894 y siguientes.
57. K. JAKOPCIC y V. HALM., Naturwissenschaften, 51, 482 (1964)
58. R.N. HURD y G. DE LA MATER, Chem. Rev. 61, 47 (1961)
59. R. ROBINSON y L.H. SMITH., J. Chem. Soc. 1, 373 (1937)
60. W.D. LANGLEY., Org. Synthesis, Coll. Vol. III., 334 (1955)
61. C.R. ELLEFSON y J.W. CUSIE, J. Med. Chem., 14 (4), 307 (1979)
62. P. GENESTE, P. HERRMANN, J.M. KAMENKA y A. PONS., Bull. Soc. Chim. France., 1619 (1975).

63. M. KUKLA, J.L. BLOSS y L.R. BROUGHAM., J. Med. Chem. 22  
401 (1979)
64. W.M. WHALEY y T.R. GOVINDACHARI., "Organic Reactions". Vol.  
VI, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1951, pag. 74.
65. V. SPÄTH, R. BERGER y C. KUNTARA. Chem. Ber. 63, 134 (1930)
66. V. SPÄTH, L. MOSETTIG., Ann. 433, 138 (1923)
67. T. LAGASAWA y Y. YOSHIKAWA., J. Chem. Soc. 1583 (1933)
68. B. GULLAND y J. HAWORTH., J. Chem. Soc. 581 (1928)
69. H. BRUCKNER, Ann. 518, 226 (1935)
70. J. WALLS, J. Chem. Soc. 294 (1945)
71. T. CHAKRAVASTI, J. HAWORTH y L. PERKIN., J. Chem. Soc.  
2265 (1927).
72. T. SUGARAWA y K. KAKEMI., Chem. Ber., 72, 980 (1939)
73. W. POLLMANN y G. SCHRAMM., Biochem. Biophys. Acta, 80  
1 (1964).
74. K. LANGHELD, Chem. Ber., 43, 1857 (1910); 44, 2076 (1911)
75. R. RÄTZ y E. THILO, Ann., 572, 173 (1951)
76. G. BURCHARDT, M.P. KLEIN y M. CALVIN., J. Am. Chem. Soc.  
87, 591 (1965).
77. W. WILLIAMS., Org. Synthesis. Coll. Vol. 3, 626 (1955)

78. W. WILLIAMS, C.H. WITTEN y J. KRYNITSKY, Org. Synthesis Coll. Vol. 3, 818 (1955)
79. F. ELOY y A. DERYCKERE, Chim. Therapeut. 2, 121 (1970)
80. F. ELOY y A. DERYCKERE, Chim. Therapeut. 6, 466 (1969)
81. F. ELOY y A. DERYCKERE. Helv. Chim. Acta 52, 1755 (1969)
82. F. ELOY y A. DERYCKERE. Chim. Therapeut. 6, 469 (1969)
83. R. LEUCKART., Chem. Ber. 18, 873 (1885)
84. R. LEUCKART, y M. SCHMIDT, Chem. Ber. 18, 2338 (1885)
85. R. LEUCKART, J. Prakt. Chem. 41, 301 (1890)
86. I. EFFENBERGER y R. GLEITER, Chem. Ber., 97, 472 (1964)
87. J.M. BUTLER., J. Am. Chem. Soc. 71, 2578 (1949)
88. W.L. MOSBY, J. Am. Chem. Soc. 76, 936 (1954)
89. H. GILMAN y J. EISCH. J. Am. Chem. Soc. 79, 5479 (1957)
90. C. CORRAL, R. MADROÑERO y S. VEGA., J. Het. Chem. 14, 99 (1977)
91. J. SCHMUTZ, F. KÜNZLE, F. HUMZIKER y A. BÜRKI., Helv. Chim. Acta., 48 (2), 337 (1965)
92. E. GUTIERREZ PUEBLA y A. MONJE. Acta Cryst. B-36 (1980)  
En prensa.

93. N.J. LEONARD, A.S. HAY, R. FULMER y W. GASH., J. Am. Chem. Soc. 77, 439 (1955)
94. N.J. LEONARD, P.D. THOMAS y W. GASH, J. Am. Chem. Soc. 77, 1552 (1952)
95. N.J. LEONARD, W.J. MIDDLETON y D. CHODHURY., J. Org. Chem. 21, 344 (1956)
96. N.J. LEONARD, R. FULMER y A. HAY., J. Am. Chem. Soc., 78, 3457 (1956).
97. N.J. LEONARD y L.A. MILLER, J. Am. Chem. Soc. 78, 3463 (1956)
98. N.J. LEONARD y E.P. HANCK., J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)
99. N.J. LEONARD y A.S. HAY., J. Am. Chem. Soc. 78, 1984 (1956)
100. N.J. LEONARD y A.W. MUSKER., J. Am. Chem. Soc. 82, 5148 (1960)
101. F.L. WEISENBORN y P.A. DIASSI., J. Am. Chem. Soc. 78, 2022 (1956).
102. E. WENKERT y D.K. ROYCHANDHURI., J. Org. Chem. 21, 1315 (1956)
103. E. WENKERT y D.K. ROYCHANDHURI., J. Am. Chem. Soc. 80, 1613 (1958)
104. E. WENKERT y D.K. WICKBERG., J. Am. Chem. Soc. 84, 4914 (1962)
105. C.C. HINCKLEY., J. Amer. Chem. Soc. 91, 5760 (1969)
106. A. MONJE y E. GUTIERREZ PUEBLA., Acta Crystl. B-36 (1981)  
En prensa.

107. J. B. STOTHERS "Carbon-13 NMR Spectroscopy". Academic Press Nueva York, (1972)
108. E. BREITMAIER y W. VOELTER "C-13 NMR Spectroscopy" Monographs in Modern Chemistry. Vol. 5. Verlag Chemie, Weinheim (1978).
109. F.W. WEHRLI y T. WIRTHLIN "Interpretation of carbon-13 NMR Spectra". Heyden & Son Ltd., Londres (1976).
110. K.B. WIBERG y H.F. McSHAVE, Organic Synthesis 29, 31 (1949)
111. A.M. van LEUSEN, J. WILDEMAN y O.H. OLDENZIEL., J. Org. Chem. 42, 1153 (1977).
112. E.J. COREY y M. CHAYKOVSKY, Am. Soc. 84, 867 (1962)
113. E. J. COREY y M. CHAYKOVSKY, Am. Soc. 84, 3782 (1962)
114. FIESER & FIESER "Reagents for Organic Synthesis". Vol. I. 894, (1965)
115. J. WOLINSKY y K.L. ERICKSON., J. Org. Chem. 30, 2208 (1965)

